XVIII. INTERNATIONALE AIDS-KONFERENZ
18.-23. Juli 2010, Wien

Zusammenfassung

Die diesjährige AIDS-Konferenz fand in Wien statt. Die Messe Wien war ein sehr geeigneter Tagungsort, mit der U-Bahn auch leicht zu erreichen. Die Organisation war hervorragend und kam im Gegensatz zu früheren Konferenzen praktisch ohne Sicherheitsmassnahmen aus. Der Tagungsort war sehr übersichtlich, angenehm klimatisiert und die technische Ausstattung hervorragend. Für alle Teilnehmer gab es jeweils sogar – und das im Preis inbegriffen – ein warmes Mittagessen. An der diesjährigen AIDS-Konferenz nahmen 19'100 Personen teil – davon 14.325 Delegierte aus 193 Ländern. Insgesamt sind 6'238 Abstracts angenommen worden.

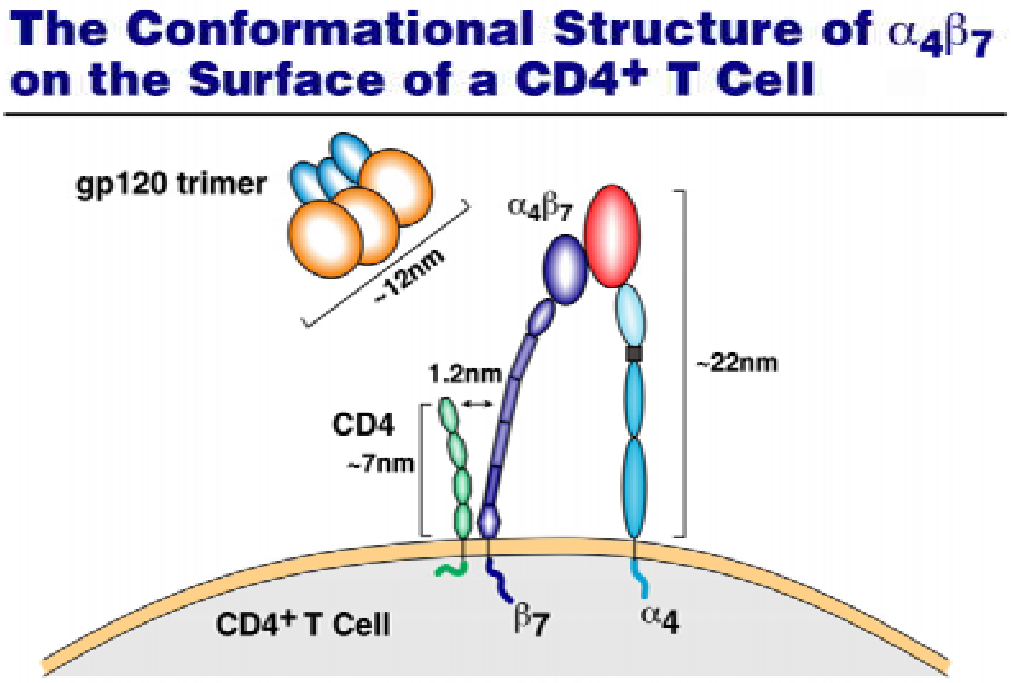
Auch diesmal war an der AIDS-Konferenz wieder viel Prominenz vertreten. So traten erneut Bill Clinton und Bill Gates auf. Clinton wies vor allem darauf hin, dass die Finanzkrise nicht als Ausrede dienen dürfe, sich weniger für AIDS zu engagieren. Ausserdem sollen neue Strategien dabei helfen, die notwendigen Ressourcen zu beschaffen, z.B. kleine Aufschläge auf Flugtickets (Clinton Access Initiative) oder die Robin-Hood-Tax, mit der weltweit bei Banktransaktionen ein geringer Prozentsatz als sogenannte Solidaritäts-Steuer eingesetzt werden soll. Es geht nicht mehr nur darum, grosse Sponsoren zu gewinnen, sondern auch sehr kleine Beträge von sehr vielen Menschen ergeben grosse Beträge. Bill Gates hat rund 25 Milliarden Dollar in tausende Projekte in über 100 Ländern gesteckt. Das Grundkapital seiner Stiftung beträgt 32.5 Milliarden Dollar.

Auch an der diesjährigen AIDS-Konferenz gab es wieder einige Themen, die besonders im Brennpunkt waren und deshalb auch sehr intensiv behandelt wurden. Da war einerseits das neue Konzept ‚Test and treat' oder ‚Treat as prevention'. Dabei geht es darum, möglichst alle HIV-Infizierten zu erfassen und zu behandeln, um so aktive Prävention zu betreiben. Aus der PMTCT und von heterozygoten Paaren weiss man ja, dass das HIV unter HAART und insbesondere bei unmessbarer Viruslast praktisch nicht mehr übertragen wird. Sodann wurde auch intensiv über den geeigneten Zeitpunkt (CD4-Zellzahl) des Therapiebeginns diskutiert.

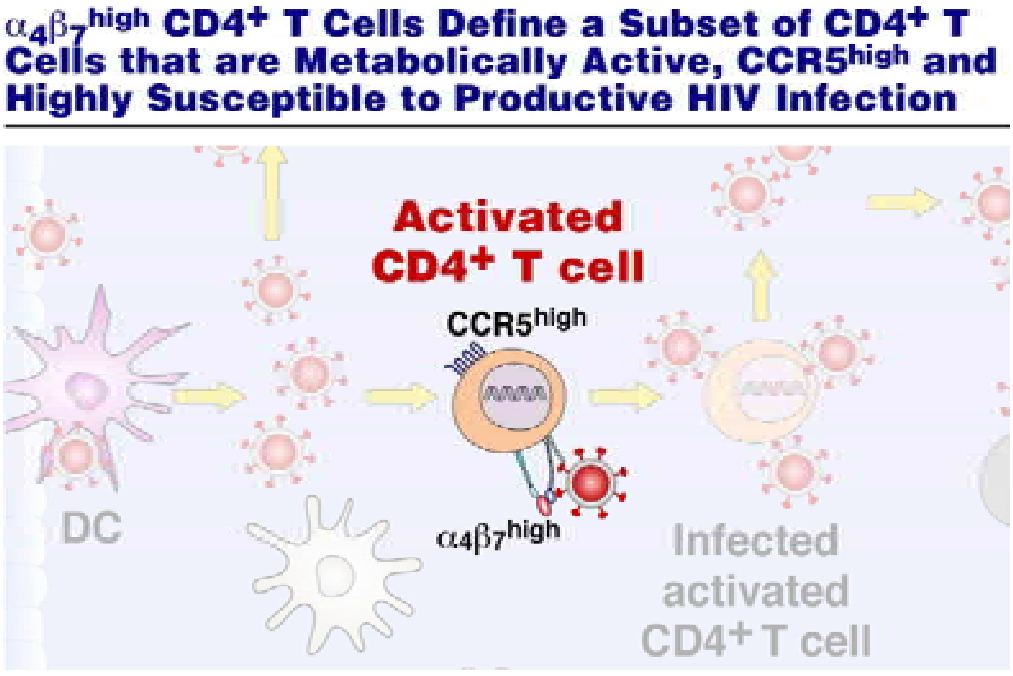
Ausserdem standen die Langzeitfolgen der HIV-Infektion resp. der ART sehr stark im Zentrum. Dabei geht es insbesondere um cardiovaskuläre Risiken, Tumorerkrankungen, neurokognitive Spätfolgen, renale und Knochenerkrankungen. Die HIV-Infektion ist ein chronisch-entzündlicher Prozess, der per se all diese Risken erhöht, aber es stellt sich natürlich auch die Frage, inwieweit die ART diese Spätfolgen beeinflusst, im positiven, wie im negativen Sinne.

Pathogenese

In einer spannenden Präsentation berichtete A. Fauci über ein neues Molekül, welches für die ganz frühe Infektion im Magendarmtrakt auf der Oberfläche von dort befindlichen CD4-Zellen eine grosse Rolle spielen soll – Integrin $\alpha 4\beta 7$.

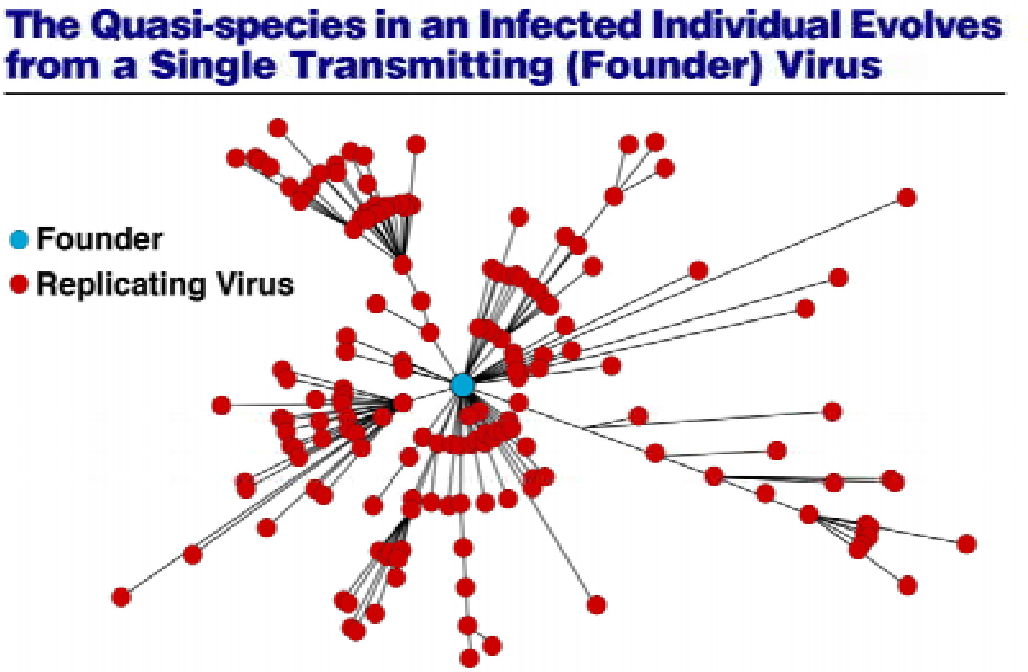


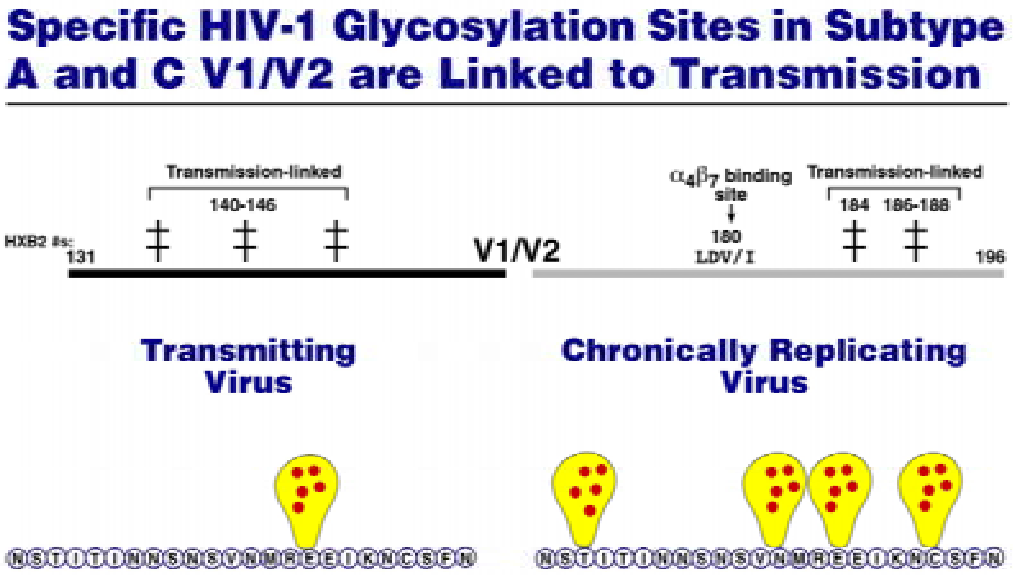
CD4-Zellen, die viel von diesem Oberflächen-Rezeptor exprimieren, sind aktiviert und exprimieren auch grosse Mengen von CCR5 an ihrer Oberfläche.



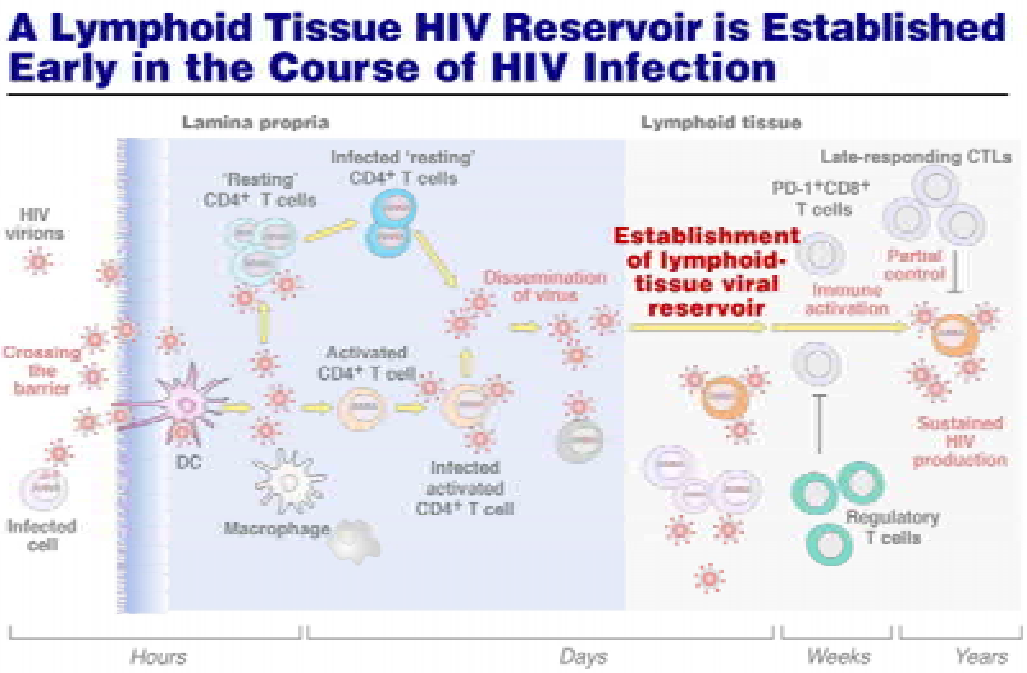
Interessanterweise weisen auch die Viren, die diese Zellen infzieren, besondere Eigenschaften auf. Es handelt sich um einzelne Viren (sog. founder viruses), welche die Infektion verursachen und über eine spezifische Signatur verfügen, die offenbar durch eine geringgradige N-Glykolysierung am Oberflächenglykoproteinen gp120

gekennzeichnet ist. Sobald sich das Virus dann vermehrt, nimmt diese Glykolysierung zu und die Infektiosität der Viruspartikel entsprechend wieder ab.

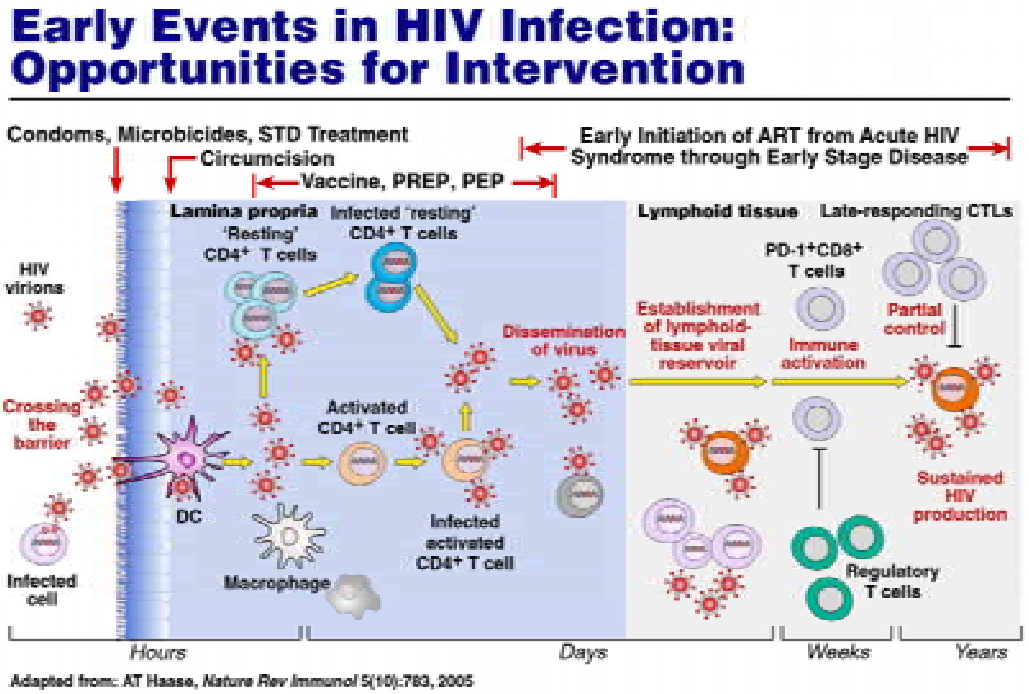




Die Etablierung des Reservoirs erfolgt innerhalb von Stunden bis Tagen. Bereits zehn Tage nach Auftreten der akuten HIV-Erkrankung ist das Reservoir aufgrund von Untersuchungen bei ganz frisch infizierten Patienten etabliert.



Schliesslich hat Fauci dann auch noch die Möglichkeiten der Interventionen in diesem frühen Stadium der Infektion aufgezeigt und zusammengefasst.



Prävention:

Erstmals ist es gelungen, das Konzept der Wirksamkeit eines lokalen vaginalen Schutzes vor einer HIV-Uebertragung im Rahmen des **CAPRISA 004 Trials** zu beweisen. Dabei wurde ein 1%iges Tenofovir – Gel verwendet, welches innerhalb von 12 Stunden vor und möglichst bald (spätestens 12 Stunden) nach dem Geschlechtsverkehr zweimal verabreicht worden ist. Es handelte sich um eine Plazebo-kontrollierte Studie – eingeschlossen waren 889 Frauen aus städtischen und ländlichen Gebieten von Südafrika. Die Frauen sind während 30 Monaten beobachtet worden. Das Gel führte zu einer Reduktion der HIV-Uebertragung bei der Interventionsgruppe um zwischen 38 und 45%. Ebenso verminderte dieses Gel die Gefahr einer Uebertragung von HSV-2 durch den Geschlechtsverkehr – und zwar um 51%.

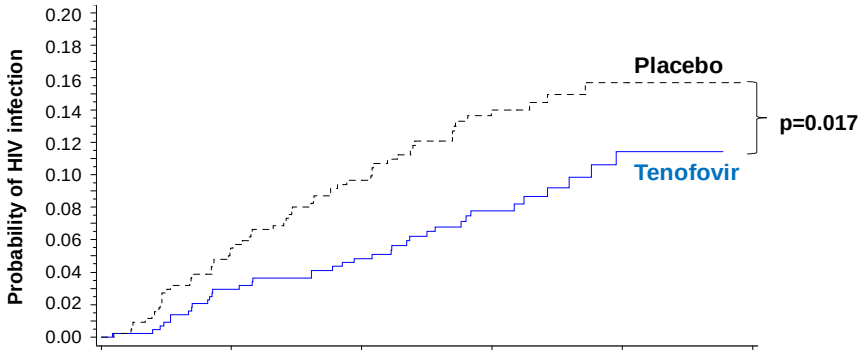
Dies ist ein wirklicher Durchbruch. Mit diesem ‚Proof of concept' konnte erstmals gezeigt werden, dass sich mit dieser Methode tatsächlich ein Eintritt von HIV über die Schleimhaut in der Vagina verhindern lässt. Ausserdem ist dies das erste Mal, dass Frauen sich selber schützen können und somit ein Mittel in der Hand haben, welches sie unabhängig von ihrem Partner einsetzen können.

Eine Befragung der Paare hat ausserdem ergeben, dass die Methode sowohl von den Frauen, als auch von den Partnern hervorragend akzeptiert wird.

Natürlich ist der Zeitpunkt noch nicht gekommen, diese Methode breit einzusetzen – bevor dies geschehen kann, braucht es noch weitere Studien, die die Beobachtungen von **CAPRISA 004** bestätigen. Immerhin lag die untere Grenze des Konfidenzintervalls der Ergebnisse bei lediglich 6% Wirksamkeit.

TUSS0504: **Safety of 1% tenofovir vaginal microbicide gel in South African women: results of the CAPRISA 004 trial** Presented by Salim Abdool Karim, South Africa

HIV infection rates in the tenofovir and placebo gel groups: Kaplan-Meier survival probability



Months of follow-up	6	12	18	24	30
Cumulative HIV endpoints	37	65	88	97	98
Cumulative women-years	432	833	1143	1305	1341
HIV incidence rates (Tenofovir vs Placebo)	6.0 vs 11.2	5.2 vs 10.5	5.3 vs 10.2	5.6 vs 9.4	5.6 vs 9.1
Effectiveness (p-value)	**47% (0.069)**	**50% (0.007)**	**47% (0.004)**	**40% (0.013)**	**39% (0.017)**

Effectiveness in HIV prevention: Sensitivity analysis

	Effectiveness	CI	p
Primary outcome (n=98)	**39%**	6 – 60	**0.017**
Incl HIV infection not meeting protocol def (n=98+1 = 99)	**37%**	4 - 59	**0.023**
PP population (n=85)	**41%**	7– 63	**0.017**
Incl ineligibly enrolled (n=98+ 5=103)	**38%**	7 - 60	**0.015**
Incl post-trial infections (n=98 + 5 = 103)	**41%**	11 – 61	**0.015**
All HIV infections (n=119)	**45%**	19 - 63	**0.003**

Impact of tenofovir gel on HSV-2 incidence

	Tenofovir gel n=202*	Placebo gel n=224*
# HSV-2 infections	**29**	**58**
Women-years of follow-up	292.3	287.3
HSV-2 incidence per 100wy (95% CI)	**9.9** (6.6, 14.2)	**20.2** (15.3, 26.1)

**Note: Excludes equivocal HSV-2 results at study exit*

IRR = 0.49 (CI:0.30, 0.78); ***p* = 0.003**

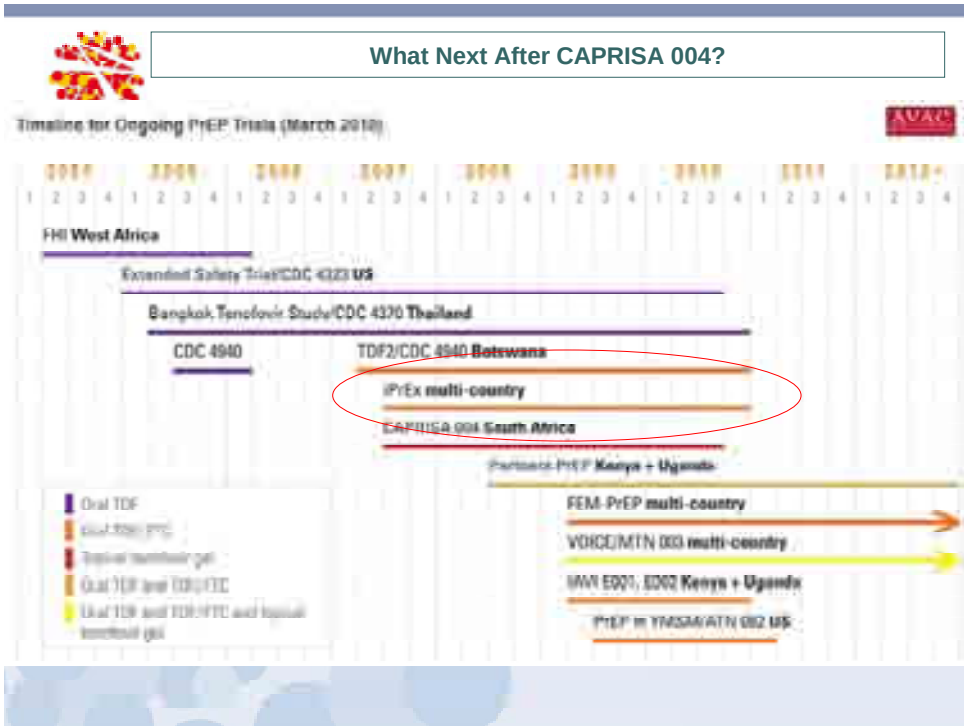
51% protection against HSV-2 by tenofovir gel (CI: 22%-70%)

TUSS0503 - Safety of 1% tenofovir vaginal microbicide gel in South African women: results of the CAPRISA 004 trial
D. Sokal1, Q. Karim2,3, Z. Omar2, A. Grobler2, N. Yende2, S. Sibeko2, J. Frohlich2, L. Mansoor2, S. Karim2,3
1Family Health International, Behavioral and Biomedical Research, Durham, United States, 2CAPRISA, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa, 3Mailman SPH, Columbia University, Epidemiology, New York, United States
Background: A microbicide is urgently needed, especially for women who cannot negotiate mutual monogamy and condom use. The CAPRISA 004 trial assessed the effectiveness and safety of candidate microbicide, 1% Tenofovir gel.Methods: We conducted this randomized, placebo-controlled trial among 18 to 40 year old urban (Durban) and rural (Vulindlela) women (n=889) followed for up to 30 months. Women were instructed to insert a dose of either 1% tenofovir or placebo gel within 12 hours prior to coitus and a second dose as soon as possible afterwards, but within 12 hours. Safety assessments included monthly pregnancy tests, quarterly pelvic exams, and blood draws at months 3, 12, 24 and study exit.
Results: Women's average ages were 23.3 and 25.1 years, respectively at Vulindlela and Durban, and 93.5%% and 96.4% of women were single respectively. A total of 4692 adverse events (AEs) were reported, including one death, 38 other serious AEs, and six fractures. No serious AEs were considered related to use of tenofovir gel. The most frequently reported AEs were influenza (436 patients), vaginal discharge (312 patients) and vaginal candidiasis (244 patients).

We identified severe hypophospatemia in 22 women (15 in Vulindlela and 7 in Durban). No moderate and one severe elevated creatinine level was identified. We identified 53 pregnancies, 34 in Vulindlela and 19 in Durban, with 4 and zero pre-term deliveries respectively. 283 women in Vulindlela and 29 women in Durban had vaginal discharge and 136 and 108 women respectively had vaginal candidiasis. There were nine social harm events in Vulindlela and three in Durban. Unblinded safety results are not yet available but will be presented at the meeting.
Conclusions: There are no major differences between the communities in occurrence of adverse events or social harms. We will present conclusions based on unblinded data at the meeting.

TUSS0502 - Do systemic and genital tract tenofovir concentrations predict HIV seroconversion in the CAPRISA 004 tenofovir gel trial?
A.D. Kashuba1,2, S.S. Abdool Karim3,4, E. Kraft1,2, N. White1,2, S. Sibeko3,4, L. Werner3,4, L.E. Mansoor3,4, T. Gengiah3,4, S. Sidhoo3,4, Q. Abdool Karim3,4
1UNC Chapel Hill, School of Pharmacy, Chapel Hill, United States, 2UNC Center for AIDS Research, Chapel Hill, United States, 3CAPRISA, Durban, South Africa, 4University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa
Background: CAPRISA 004 is a two-arm, double-blind, randomized, placebo controlled trial assessing the effectiveness and safety of 1% tenofovir (TNF) gel in 889 women. 98 participants became HIV positive. This pharmacology study assesses whether the presence or absence of TNF is associated with HIV seroconversion in CAPRISA 004. Methods: TNF and tenofovir diphosphate (TNF-DP) exposure in blood, genital tract secretions, and vaginal and cervical tissue were measured in 50 HIV seroconvertors and compared to 40 HIV negative women who had high sexual frequency and high gel use. For HIV+ women, samples closest to estimated date of infection were selected. For women who remained HIV- for the entire duration of the trial, samples were obtained from a high-gel use visit (A) and an exit visit (B). TNF and TNF-DP concentrations were measured by validated LC/MS/MS methods. Data are expressed as median [IQR].
Results: Age of HIV+ and HIV- subjects were 23(20-25) and 27(23-31)yrs. Samples from HIV+ women were obtained 15 (14-121) days after the estimated time of infection, and 5(3-8) days after gel use. Samples in HIV-women were obtained 3 (2-6) or 5(3-8) days after reported gel use, for visit A and B respectively. TNF was detected in genital tract secretions in 36% of HIV+ and 83% of HIV- women. TNF was detected in blood in 9% of HIV+ and 30% of HIV- women. Tissue biopsies in HIV+ subjects were obtained 24(18-48) days after last reported gel use: TNF was detected in 20% of vaginal and 13% of cervical tissues: TNF-DP was detected in 16% of vaginal and 7% of cervical tissues.
Conclusions: More HIV- women had detectable TNF concentrations compared to HIV+ women. Final unblinded TNF and TNF-DP data will be presented according to active or placebo randomization status.

Es sind denn auch schon mehrere Studien geplant, die wohl die Bestätigung dieser erfreulichen Resultate bringen werden.

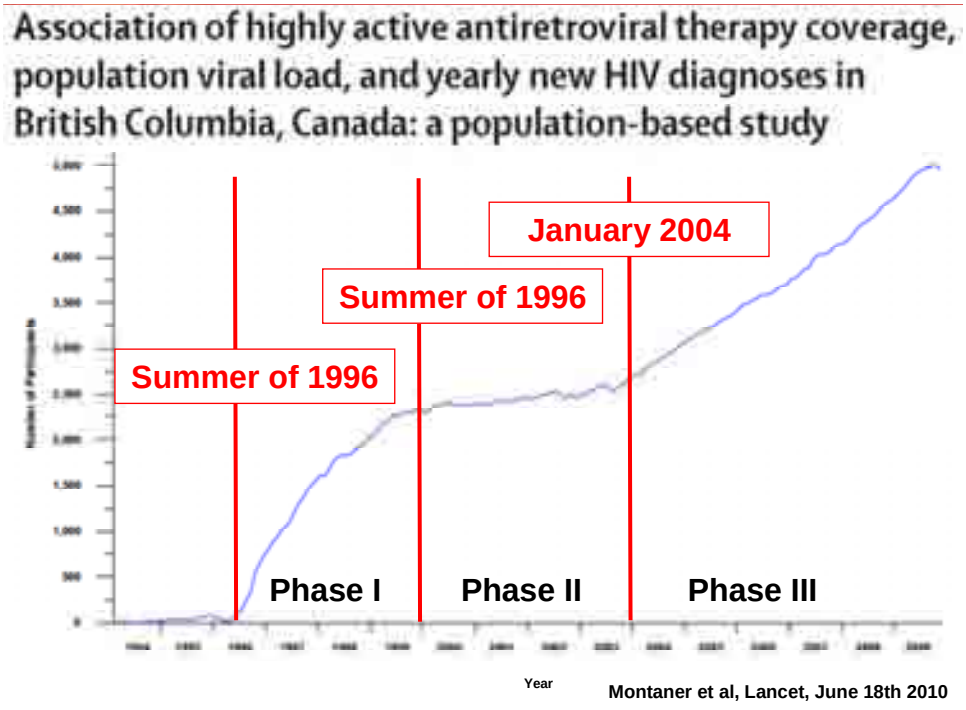


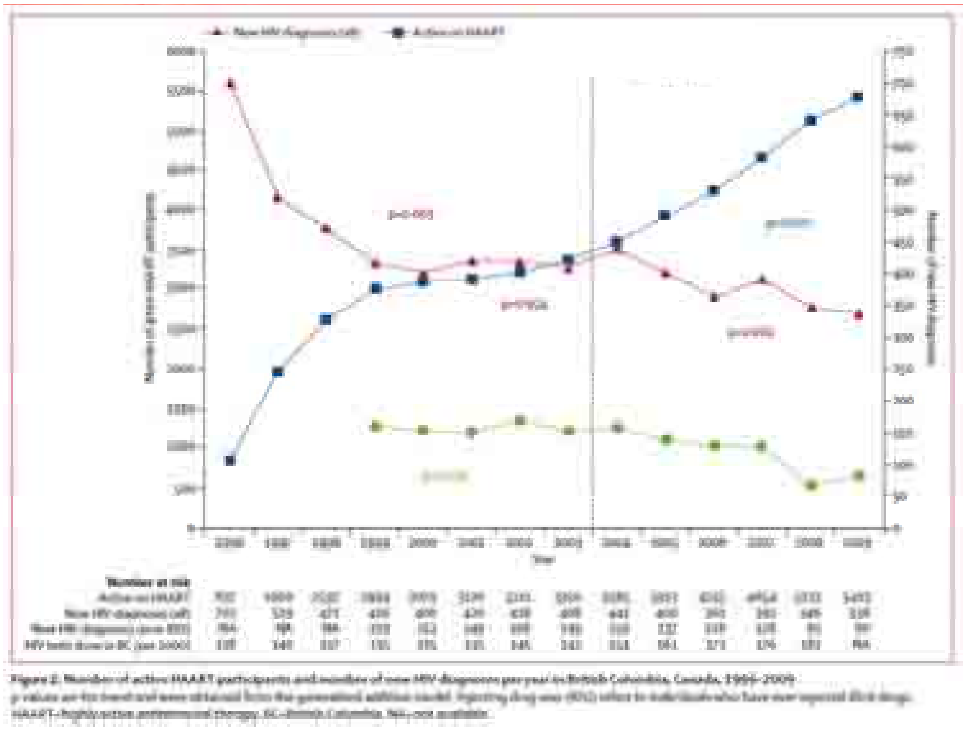
ART für die Prävention:

Wie bereits eingangs erwähnt, war dies ein zentrales Thema der diesjährigen AIDS-Konferenz. Aufgrund der Erfahrungen aus der PMTCT und von diskordanten Paaren liegt es nahe, dass eine flächendeckende Behandlung aller HIV-infizierter

PatientInnen die Transmissionsraten wesentlich reduzieren dürfte. Bernhard Hirschel hat in seinem Plenary am Mittwoch dargelegt, warum von einem solchen Szenario auszugehen ist, allerdings auch darauf hingewiesen, dass das Prinzip zuerst noch bewiesen werden muss – es braucht Populations-basierte Studien, in welchen an einem Ort möglichst alle HIV-Infezierten behandelt werden müssten, während an anderen Orten gleichzeitig weiterhin so vorgegangen werden müsste, wie bisher. Es müsste dann gezeigt werden, dass die Transmissionsraten an den Orten mit flächendeckender cART abnehmen. Nur so lässt sich letztlich das Konzept beweisen. In Zusammenarbeit mit dem Africans Centre of Research soll nun in Südafrika eine solche Feldstudie geplant und durchgeführt werden.

J. Montaner aus Vancouver zeigte zu diesem Thema Daten aus Kanada. Dort gab es drei Phasen, in denen die ART unterschiedlich konsequent propagiert wurde. Die Zahlen der Neuansteckungen in British Kolumbia, Kanada, bewegten sich in den erwähnten Phasen jeweils entsprechend gegenläufig zur Zunahme der Therapiedichte. Allerdings kann dies nicht als Beweis ausreichen, weil andere Faktoren an diesen Veränderungen beteiligt sein könnten – die Frage, ob eine Koinzidenz oder eine Kausalität vorliegt, ist also durch solche Beobachtungen noch nicht schlüssig zu beantworten.





WESY0703 J Montaner: **Impact of antiretroviral therapy on HIV transmission: results from a five year HAART coverage expansion in British Columbia, Canada**

Impfungen:

Im Vorfeld der Konferenz ist auch bezüglich der HIV-Impfung ein kleiner Zwischendurchbruch erzielt worden.

Erstmals ist in einer Studie am Menschen gezeigt worden, dass sich durch eine Impfung die Zahl der Neuinfektionen reduzieren lässt. Allerdings ist noch unbekannt, worauf diese Wirksamkeit zurückzuführen ist.

N Engl J Med. 2009 Dec 3;361(23):2209-20. Epub 2009 Oct 20. **Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand.**

Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Premsri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, Benenson M, Gurunathan S, Tartaglia J, McNeil JG, Francis DP, Stablein D, Birx DL, Chunsuttiwat S, Khamboonruang C, Thongcharoen P, Robb ML, Michael NL, Kunasol P, Kim JH; MOPH-TAVEG Investigators.

Abstract
BACKGROUND: The development of a safe and effective vaccine against the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) is critical to pandemic control. METHODS: In a community-based, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled efficacy trial, we evaluated four priming injections of a recombinant canarypox vector vaccine (ALVAC-HIV [vCP1521]) plus two booster injections of a recombinant glycoprotein 120 subunit vaccine (AIDSVAX B/E). The vaccine and placebo injections were administered to 16,402 healthy men and women between the ages of 18 and 30 years in Rayong and Chon Buri provinces in Thailand. The volunteers, primarily at heterosexual risk for HIV infection, were monitored for the coprimary end points: HIV-1 infection and early HIV-1 viremia, at the end of the 6-month vaccination series and every 6 months thereafter for 3 years. RESULTS: In the intention-to-treat analysis involving 16,402 subjects, there was a trend toward the prevention of HIV-1 infection among the vaccine recipients, with a vaccine efficacy of 26.4% (95% confidence interval [CI], -4.0 to 47.9; P=0.08). In the per-protocol analysis involving 12,542 subjects, the vaccine efficacy was 26.2% (95% CI, -13.3 to 51.9; P=0.16). In the modified intention-to-treat analysis involving 16,395 subjects (with the exclusion of 7 subjects who were found to have had HIV-1 infection at baseline), the vaccine efficacy was 31.2% (95% CI, 1.1 to 52.1; P=0.04). Vaccination did not affect the degree of viremia or the CD4+ T-cell count in subjects in whom HIV-1 infection was subsequently diagnosed. CONCLUSIONS: This ALVAC-HIV and AIDSVAX B/E vaccine regimen may reduce the risk of HIV infection in a community-based population with largely heterosexual risk. Vaccination did not affect the viral load or CD4+ count in subjects with HIV infection. Although the results show only a

modest benefit, they offer insight for future research. (ClinicalTrials.gov number, NCT00223080.) 2009 Massachusetts Medical Society

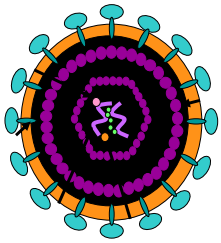
Es dürfte allerdings auch heute noch ein langer Weg sein und einige Zeit dauern, bis bezüglich einer Impfung wirklich ein Durchbruch erzielt werden kann. Das HIV-Virus hebelt ja sowohl die humorale, aus auch die zelluläre Immunabwehr des Wirtes aus.

Neben den long term non progressors werden jetzt aber auch noch sogenannte **‚elite controllers'** unterschieden – Patienten die spontan während mindestens einem Jahr eine Viruslast < 50 RNA-Kopien/ml aufweisen. Es sind dies lediglich etwa 0.5% der PatientInnen in den verschiedenen untersuchten Kollektiven. Bei diesen Patienten besteht eine starke Association mit gewissen HLA-Klasse I – Molekülen. Die Erforschung dieser Patienten und auch von Affenspezies, die ohne Symptome mit dem SIV leben können, versprechen am ehesten Antworten auf die Frage, wie diese Menschen (und Affen) die HIV-Infektion letztlich kontrollieren können.

Delayed disease progression in HIV-1 infection

- Natural history of HIV-1 infection without therapy follows a normal distribution, with a median time to AIDS around 10-11 years in most cohorts (regardless of ethnic origin or infecting clade)
- Long-term non-progressors (LTNPs) defined as survivors with HIV-1 infection for >7-10 years, no therapy, no symptoms and stable CD4+ T-cell count > 500mm3; represent around < 1-5 % of cohorts
- "Elite controllers" defined as HIV-1 infected individuals with plasma VL <50 copies/ml for over one year without ART: represent 0.35-0.8% of most cohorts
- "Viraemic controllers": as above but with pVL <2000 copies/ml
- Some but not complete overlap: controllers may progress to AIDS even whilst maintaining low viral load, LTNPs may have high viral load: most people in both groups eventually develop disease
- US Department of Defense Natural History study of >4500 subjects: 0.55% were elite controllers, who maintained viraemic control for a median of 846 days, significantly better clinical outcome than viraemic controllers (3.34%): 2.04% LTNP(10)s – significantly longer survival than LTNP(7s) (Okulicz, JID 09)

What are the mechanisms of spontaneous viral control in HIV-1 infection?



- Mechanisms of viral control are heterogeneous
- A minority are infected with **attenuated virus**, with mutations in nef/LTR (e.g the Sydney Blood Bank cohort) (Deacon, Science 95)
- Elite controllers have lower pro-viral load and virus is difficult to culture, although activated cells are susceptible to exogenous HIV infection (Julg, CID 10)
- Strong **HLA class I** associations, especially **HLA-B27** (~20% controllers), **HLA-B*5701/B*5703** (~50% of controllers), **HLA-B51**: also -35 mutation in HLA-C promoter, associated with increased HLA C expression (Carrington, Science 99, Fellay, Science 07, Carrington NG 09)
- Additional protective effect from **KIR3DS1** in association with Bw4 HLA types (Martin, Nat. Gen. 02, 06)
- Other **host genetic polymorphisms** (e.g. CCR5-Δ32, CCR2-64I) with more modest impact on progression

TUSY0204 S Roland: **Immunopathogenesis**

Therapiebeginn

Sehr kontrovers wird nach wie vor die Frage diskutiert, wann mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden soll – d.h. bei welcher CD4-Zellzahl. Gemäss den neuesten IAS-Therapierichtlinien, die während der Konferenz publiziert worden sind (JAMA. 2010;304(3):321-333), soll bei asymptomatischen Patienten eine antiretrovirale Therapie bei < 500 CD4-Zellen/µl begonnen werden. Auch die WHO hat in ihrer neuesten Revision der Behandlungsrichtlinien die CD4-Zellzahl, unterhalb der mit einer ART begonnen werden soll, auf < 350 Zellen/µl erhöht.

IAS-USA Guidelines 21 July 2010: When To Start

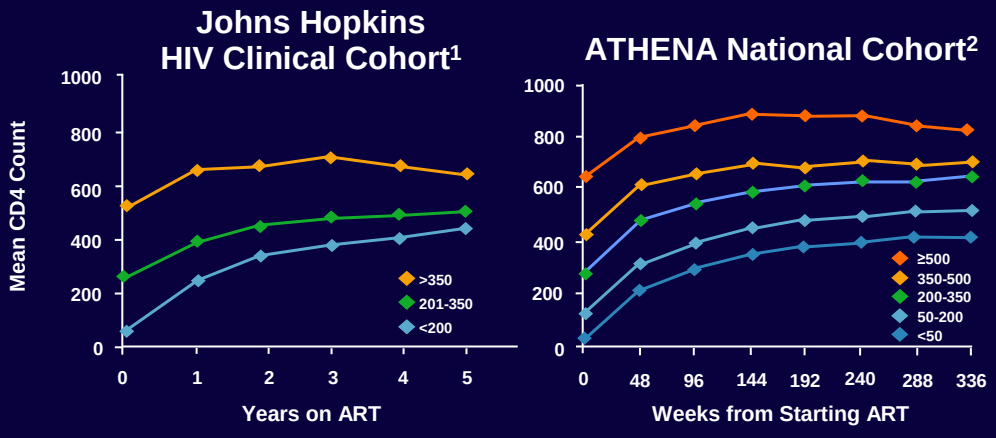
Clinical Condition and/or CD4 Count	Recommendations
Symptomatic HIV infection and Asymptomatic CD4 *before* CD4 <500	Start ART
CD4 ≥ 500	Considerations: -VL > 100,000 -CD4 decline >100 cells/year -Age >60 years -HCV and/or HBV infection -Cardiovascular disease -HIV-associated nephropathy -Pregnant women -Serodiscordant relationships

IAS Guidelines Revised 21 July 2010, JAMA

WESY0502: ***Current treatment practice and future treatment options, R. Murphy, USA.***
This talk reviewed current issues in how HIV should be treated. The "when to start" ART question was central throughout. Treatment guidelines were reviewed, including the new IAS-USA guidelines (released today). The speaker said fewer people are "left out" now from ART recommendations, and agreed in general that everyone should be treated. He laid out all of the classical arguments for and against early therapy at high CD4 counts, reviewed improvements that have happened in ART efficacy and declines in resistance, and illustrated how ART prevents HIV spread. He linked early ART to better immune responses, lower immune activation, and lower risk of non-AIDS events. He mentioned the recently published Haiti trial on early therapy, and reviewed cohort studies showing similar results. Lastly, he reviewed future treatment options including PI monotherapy and PI/raltegravir studies. He concluded by reinforcing the message that essentially all patients should be started on ART.

Auch bei Erwachsenen gilt, dass sich die CD4-Zellzahlen eher normalisieren, wenn bei relativ höheren Ausgangswerten mit einer HIV-Therapie begonnen wird:

Likelihood of Achieving a Normal CD4 Cell Count Depends on Where You Start



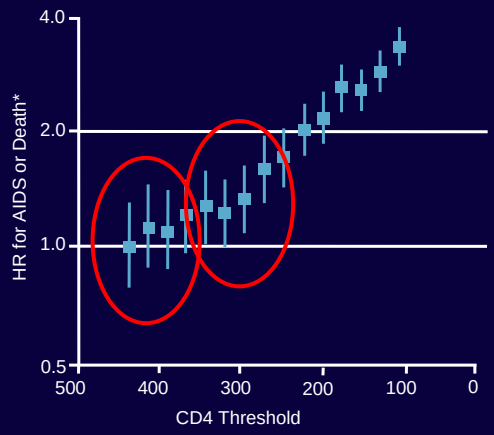
- Magnitude of increase in CD4 count greatest if ART started at low CD4 counts, but greater likelihood of CD4 count normalization with earlier therapy

[1]Moore R, et al. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):441-446. [2]Gras L, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(2):183-192.

Es zeigt sich auch, dass die Prognose sich verbessert, je früher mit der antiretroviralen Therapie begonnen wird:

ART-CC: Prognosis based on CD4 count at initiation of ART

- ART Cohort Collaboration:15 cohorts from US and Europe (N = 24,444)

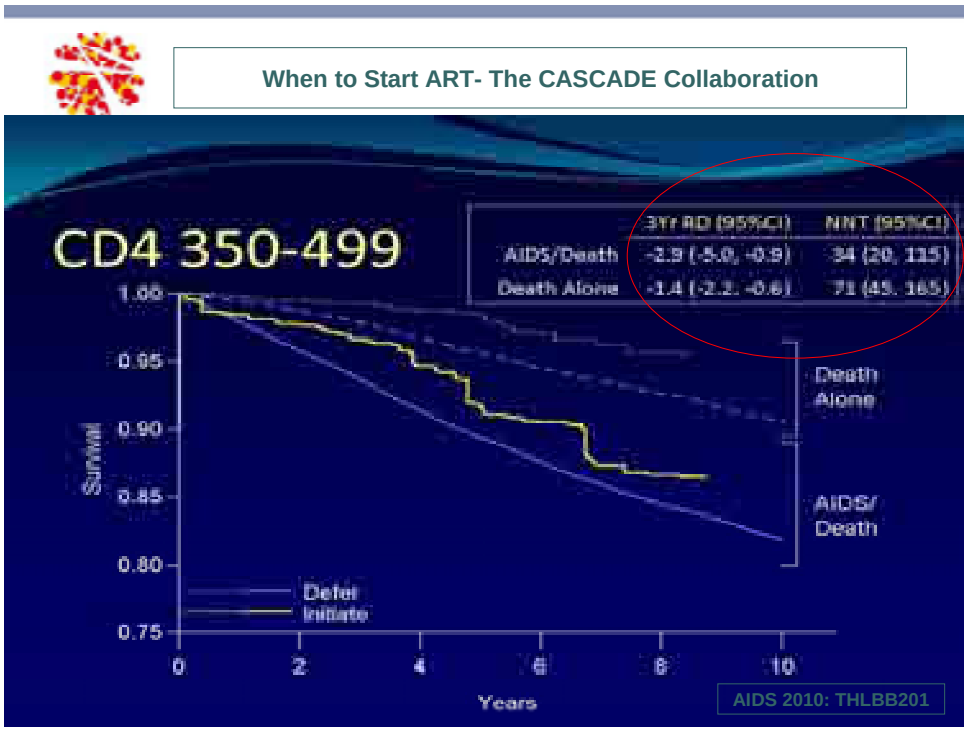


Comparison	HR* (95% CI)
1-100 vs 101-200	3.35 (2.99-3.75)
101-200 vs 201-300	2.21 (1.91-2.56)
201-300 vs 301-400	1.34 (1.12-1.61)
251-350 vs 351-450	1.28 (1.04-1.57)
351-450 vs 451-550	0.99 (0.76-1.29)

*Adjusted for lead-time and unobserved events.

Sterne J, et al. CROI 2009. Abstract 72LB. Graphic reproduced with permission for educational use only.

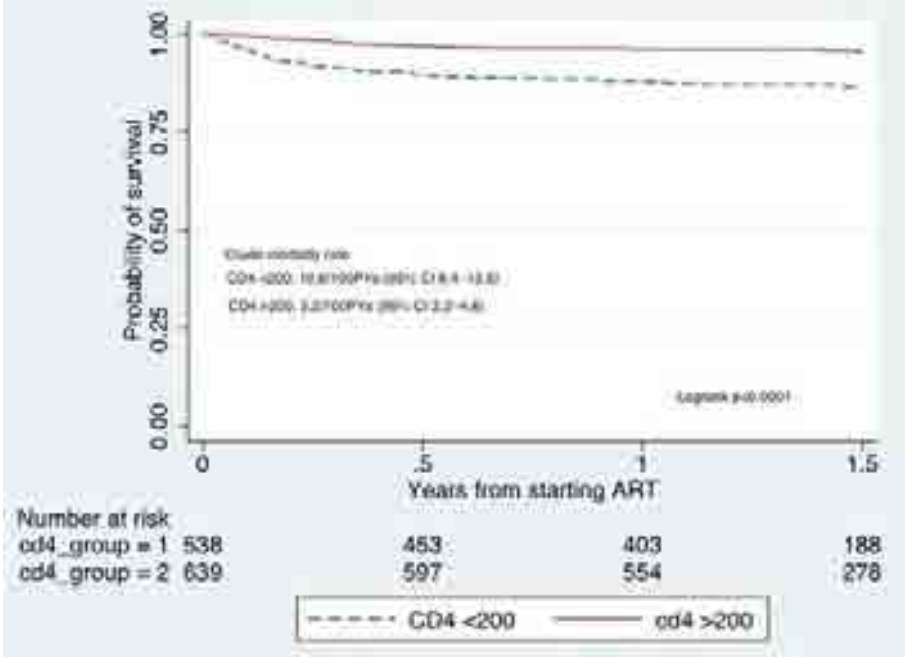
In verschiedenen Studien ist der günstigere Outcome und somit der Effekt eines früheren Therapiebeginns gezeigt worden. So wurden z.B. die Ergebnisse der **CASCADE Studie** präsentiert. Es zeigt sich, dass mit steigender CD4-Zellzahl bis 500 CD4-Zellen/µl, nicht mehr jedoch darüber, ein sukzessiver Gewinn bezüglich AIDS-freiem Ueberleben sowie Mortalität erzielen lässt.



THLBB201 J. Eron: **HAART initiation and clinical outcomes: insights from the CASCADE cohort of HIV-1 seroconverters on 'When to Start'**
Eron, et al. addressed the “when to start” question using data from the CASCADE cohort of HIV seroconverters. Using a novel method of sequential nested cohort analysis combined with inverse probability weighting, initiation of ART at CD4 <500 appears to reduce risk of death compared to deferring at baseline. At CD4 500-799, there was no apparent benefit to initiation for the population of patients with CD4s in this range. Eron discussed limitations to using observational data to address the question of “when to start”.

Auch aus Drittweltländern gibt es schon entsprechende Berichte – so z.B. von einer Studie, die in Leshoto durchgeführt worden ist.

.

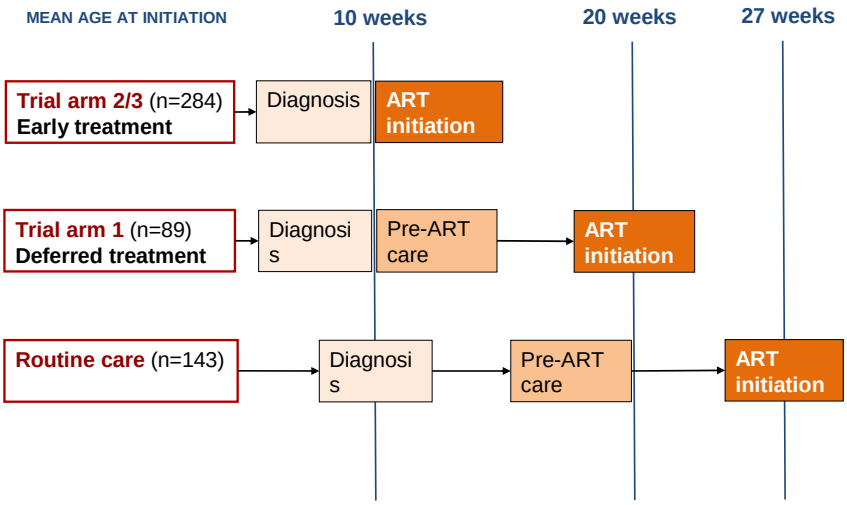


THLBB107 N. Ford: Early initiation of antiretroviral therapy and associated reduction in mortality, loss to follow-up and hospitalization in a routine programme in Lesotho
Ford, et al. compared mortality, morbidity and loss to follow-up rates in Lesotho from clinical data collected from 2001-2009. In 2008, Lesotho changed their national guidelines to initiation of ART at CD4<350. He compared baseline characteristics and outcomes in patients initiating ART with CD4≤200 vs. >200. Median CD4 count at ART initiation was 111 in the late ART (CD4≤200) group vs. 280 in the early ART group, and the proportion with active TB in the late ART group (24%) was significantly higher than in the early ART group (10.3%, p<0.001). Mortality, loss to follow-up, morbidity and frequency of hospitalization were significantly lower in the early ART group compared to the late ART group. These findings provide further evidence to support the feasibility and benefit of early ART initiation in resource-limited settings

Im Rahmen des **CHER Projektes** wurde unter anderem auch der frühe Therapiebeginn kongenital infizierter Kinder untersucht. Dabei wurden die Kosten für einen früheren und einen späteren Therapiebeginn miteinander verglichen. Kinder mit verzögertem Behandlungsbeginn mussten viel häufiger hospitalisiert werden, was zu deutlich höheren Kosten führte. Der frühe Behandlungsbeginn zahlt sich also durchaus auch aus.

Economic evaluation: Scenarios

Analysis of full cost of care during first year of life from provider perspective



Results: Cost per child [2009 USD]

Scenario	Early therapy		Deferred therapy		Routine care	
Mean time in care	*10 months*		*9 months*		*3 months*	
Cost item	**Cost**	**%**	**Cost**	**%**	**Cost**	**%**
Antiretroviral drugs	$245	18%	$127	5%	$35	1%
Diagnostics	$243	18%	$341	14%	$58	2%
Staff/ overheads	$515	38%	$726	30%	$266	9%
Total outpatient cost	**$1,004**	**74%**	**$1,195**	**49%**	**$359**	**12%**
Total inpatient cost	**$346**	**26%**	**$1,237**	**51%**	**$2,523**	**84%**
Total cost	**$1,349**		**$2,432**		**$2,908**	
95% CI	1,244 - 1,464		1,982 - 2,889		2,273 - 3,743	

→ Cost difference mostly due to difference in frequency of **hospitalisations**:

- Early therapy: 2 days/ child (max: 68 days)
- Deferred therapy: 7 days/ child (max: 84 days)
- Routine care: 13 days/ child (max: 121 days)

6

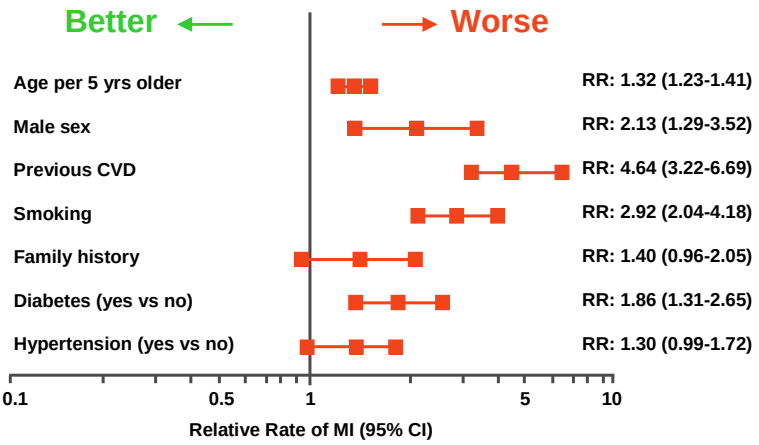
THLBB0103: ***The cost of early vs. deferred pediatric antiretroviral treatment in South Africa – a comparative economic analysis of the first year of the CHER trial, G. Meyer-Rath, USA.***
This elegant study analyzed costs of care for children who started ART early versus late (the two arms of the previously reported CHER trial [which showed a dramatic mortality benefit to early treatment]), and included a third group of kids who were not in the CHER trial but who received routine care in Johannesburg. It found the costs of care over the first year of life to be: early TX: $1349, later TX: $2432, routine care: $2908. The fraction of these costs due to inpatient hospital care for the three arms were, respectively, 26%, 51%, and 84%. Thus, giving infants early ART not only reduces overall costs, but causes far less inpatient care cost to be incurred. This was not a "modeling" study, but rather an analysis of actual costs incurred via a chart review. This is a clear, concise, and highly compelling study that strongly advocates for early treatment of all infants.

Langzeitkomplikationen der antiretroviralen Therapie und von HIV

Die neuen Richtlinien zur Behandlung der HIV-Infektion tendieren also zu einem früheren Beginn der antiretroviralen Therapie. Die neueste IAS-Empfehlung beginnt mit der antiretroviralen Therapie jetzt unter 500 CD4/Zellen/µl, und schon darüber, wenn entsprechende cardiovaskuläre Risiken bestehen, eine Schwangerschaft, ein Alter > 50 Jahren oder andere Risiken.

Die **cardiovaskulären Risiken** sind bei HIV-Infektion deutlich erhöht – dies ergab unter anderen die D.A.D. – Studie.

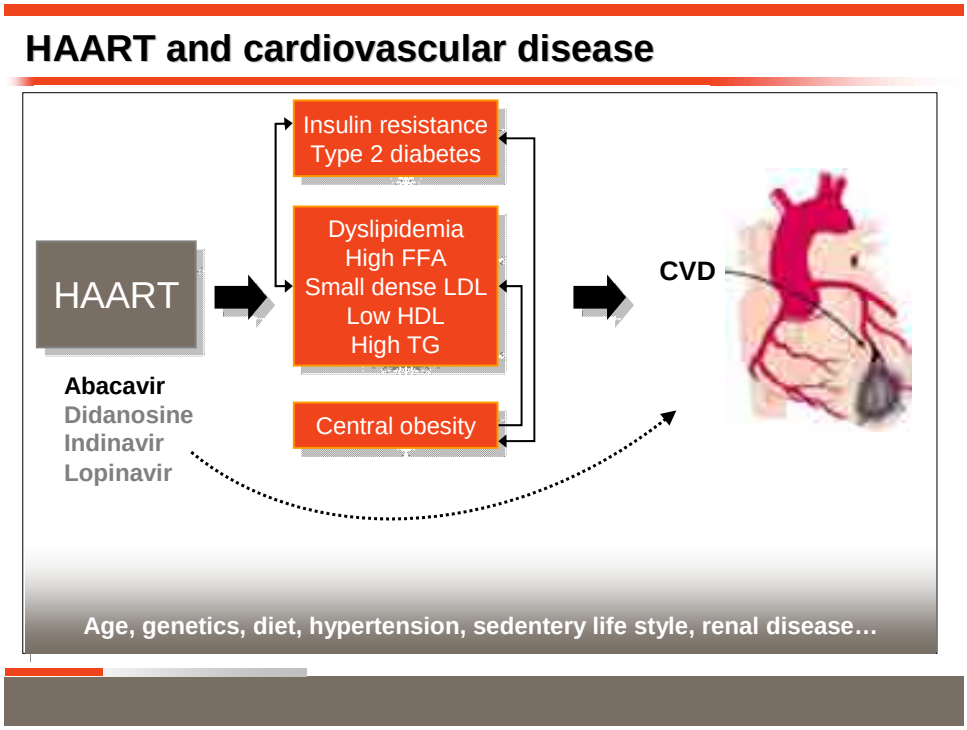
D:A:D: Traditional Risk Factors for CHD in an HIV-infected Population



Multivariable Poisson model adjusted for age, sex, BMI, HIV risk, cohort, calendar year, race, family history of CVD, smoking, previous CVD event, TC, HDL, hypertension, diabetes.

Friis-Møller N et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1723-1735.

Dazu kommen dann noch zusätzliche Risiken durch die HAART, wobei nach wie vor nicht geklärt ist, ob Abacavir das cardiovaskuläre Risiko allenfalls in besonderem Ausmass erhöht.



MOSY0303 Behrens G: **HAART to heart: HIV and cardiovascular disease**

HIV-infizierte PatientInnen haben eine *verminderte Knochendichte* und ein erhöhtes Risiko für Frakturen. Ausserdem werden die HIV-infizierten PatientInnen zunehmend älter. Daneben führt die HAART selber zu einer Abnahme der Knochendichte. Möglicherweise könnte hier der Phosphatverlust durch Tenofovir mit eine Rolle spielen.

MOSY0302 P Mallon: **Bones of contention: HIV and bone disease**

Die klassische **HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)** kommt ausschliesslich bei Schwarzen vor. Klassischerweise ist sie wie auf dem nachfolgenden Diapositiv charakterisiert. Die Erkrankung ist assoziiert mit Polymorphismen auf dem Chromosom 22 (APOL1 Gen). Morbidität und Mortalität – insbesondere auch in Bezug auf cardiovaskuläre Events – sind mit dem Vorhandensein resp. dem Ausmass der Mikroalbuminurie assoziiert. Die Nephropathie lässt sich mit der HAART günstig beeinflussen.

HIVAN:
“Classic” clinical characteristics

Exclusive disease of Africans

Proteinuria (often nephrotic range)

Atta et al. Am J Med, 2005

Detectable viremia or detectable Proviral DNA

Estrella et al. Clin Infect Dis 2006

Izzedine et al. NDT (July, 2010)

Normal size echogenic kidneys on ultrasound

Atta et al. J Ultrasound Med, 2004

Progressive renal failure (weeks to months)

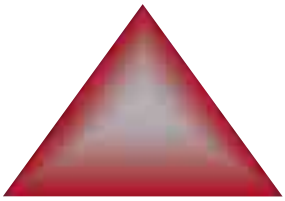
www.aids2010.org

MOSY0304 M. Atta **Kidney conundrums: HIV and renal disease**

Auch die **neurokognitiven Funktionen** sind bei HIV-Infizierten häufig beeinträchtigt, mitunter auch durchaus von den Aerzten unbemerkt. HAART vermag die Situation zwar etwas zu verbessern, es zeigen aber viele HIV-Infizierte auch unter cART Defizite in unterschiedlichen Bereichen der neurokognitiven Funktionen.

Clinical Features

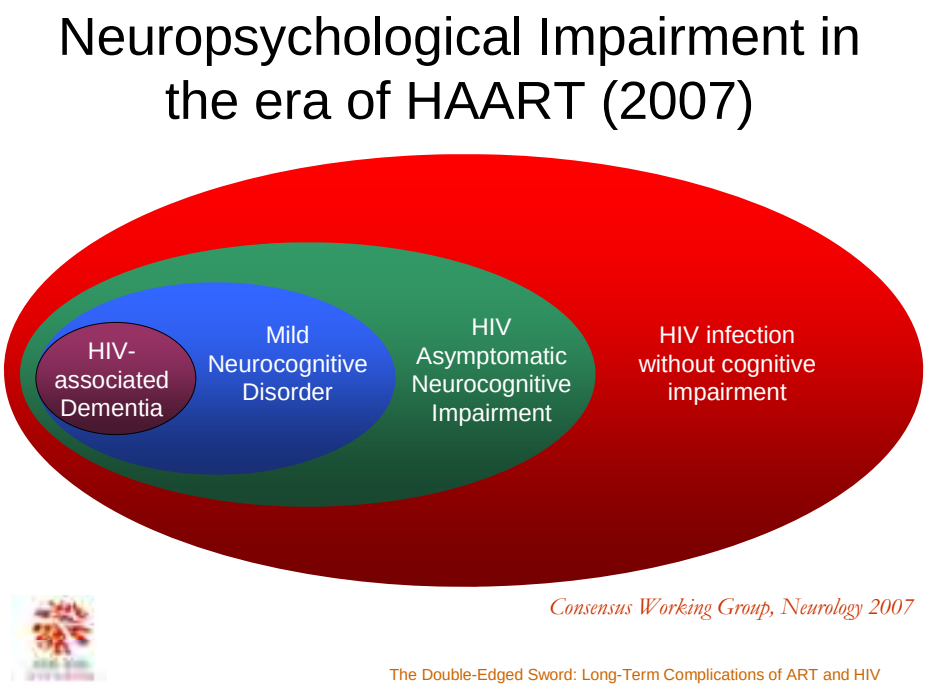
Cognition
Memory loss
Concentration
Mental slowing
Comprehension



Behavior
Apathy
Depression
Agitation, mania

Motor
Unsteady gait
Poor coordination
Tremor

The Double-Edged Sword: Long-Term Complications of ART and HIV



MOSY0305 V Valcour: **Out of sight out of mind: brain impairment/dementia and HIV**

Im übrigen ist der CD4 Nadir offensichtlich auch unter ART ein Prediktor für das Auftreten eines neurokognitiven Defizits.

THLBB109 I. Grant: **Nadir CD4 is a predictor of HIV neurocognitive impairment (NCI) in the era of combination antiretroviral therapy (cART): results from the CHARTER study**

Gebrauch von antiretroviralen Medikamenten während der Schwangerschaft und Stillperiode

Lynne Mofenson (WEAX0101) hat den Benefit und die Risiken der Exposition gegenüber antiretroviralen Medikamenten während Schwangerschaft und Stillzeit in einem wunderbaren Referat zusammengefasst. Neben bereits Bekanntem hat sie auch Daten zum Stillen präsentiert. Offensichtlich kommt es durch das Stillen trotz Prophylaxe zu einzelnen Uebertragungen, wobei dann diese infizierten Kinder ein für ihre eigene Therapie ein relevantes Risiko für Resistenzen aufwiesen – insbesondere hatten alle Kinder ausnahmslos Resistenzen gegen NNRTI's.

Drug Resistance in Infants Infected Despite Maternal HAART

Characteristics	SWEN, N=7	PEPI-Malawi, N=4	KiBS, N=16
Author/Meeting-Year/ Abs #	Lidstrom/CROI 2010/ Abs 920	Lidstrom/HIV Resistance Workshop 2009/Abs 135	Zeh/CROI 2008/ Abs 84LB
Country	Uganda	Malawi	Kenya
Maternal PMTCT regimen	sdNVP	sdNVP (early presenters)	HAART
Infant PMTCT regimen	sdNVP (N=2) or sdNVP + extended NVP (N=5)	sdNVP +1 wk ZDV + extended NVP (2) or NVP/AZT (2) x 14 wks	sdNVP
Timing Infant +PCR	Birth (3), 2 wks (3), 6 wks (1)	Birth	by 24 wks
Time Maternal HAART started	12 wks (6) or 24 wks (1)	4-6 wks postpartum	28 wks gestation
Maternal HAART Regimen	d4T/3TC (3) or AZT/3TC (4) + NVP	d4T/3TC/NVP	ZDV/3TC/NVP (6) ZDV/3TC/NFV (10)
Major HIV subtype	A	C	C
NNRTI resistance	7/7 (100%)	4/4 (100%)	6/6 [NVP exp] (100%)
NRTI resistance	6/7 (86%)	3/4(75%)	14/16 (87%) (no PI)
Multi-class resistance (NNRTI + NRTI)	**6/7 (86%) TAMS 3/7 (43%)**	**3 /4 (75%)**	**4/6 [NVP+NRTI exp] (67%)**

Aus einem von Shapiro im NEJM publizierten Artikel zu Daten aus Botswana sind in der Tripel-Nuk-Gruppe ebenfalls zwei Kinder infiziert worden. Ausserdem hat er in seinem Kollektiv bei Frauen, die mit PI-basierten Regimes behandelt worden sind, ebenfalls eine erhöhte FG-Rate festgestellt (23% in der PI-Gruppe, 15% in der Tripel-NRTI-Gruppe und 10% in der Kontrollgruppe) (N Engl J Med 2010;362:2282-94).

Schliesslich wurden auch Daten aus dem **antiretroviral pregnancy registry** vorgestellt (WEAX0104; WEAX0105). In diesem weltweit vernetzten Register zeigte sich keine erhöhte Missbildungsrate bei exponierten Kindern und auch keine vermehrte Frühgeburtlichkeit. Ein Problem bei der Abschätzung des Risikos stellt allerdings dar, dass bei sehr seltenen Missbildungen möglicherweise sehr grosse Zahlen von Kindern benötigt werden, um eine kleine Differenz letztlich nachzuweisen. Das Register enthält derzeit rund 11.000 Kinder.

Antiretroviral Pregnancy Registry 1/89- 1/10

Prospective Cases (http://www.APRegistry.com)

	% Birth Defect
CDC general birth defect surveillance	2.7% (2.7-2.8%)
1st trimester any ARV exposure	2.8% (2.3 - 3.3%)
Atazanavir sulfate-containing (9/393)	2.3% (1.0 - 4.3%)
ABC-containing (19/670)	2.8% (1.7 – 4.4%)
AZT-containing (100/3,289)	3.0% (2.5 - 3.7%)
3TC-containing (99/3,481)	2.8% (2.3 - 3.5%)
d4T-containing (19/795)	2.4% (1.4 – 3.7%)
Efavirenz containing (14/546)	2.6% (1.4 - 4.3%)
FTC containing (12/456)	2.6% (1.4 – 4.6%)
Indinavir-containing (6/276)	2.2% (0.8 - 4.7%)
Nelfinavir-containing (37/1,080)	3.4% (2.4 – 4.7%)
Nevirapine-containing (19/882)	2.2% (1.3 – 3.3%)
Ritonavir-containing (24/1,122)	2.1% (1.4 – 3.2%)
Lopinavir-containing (10/590)	1.7% (0.8 – 3.1%)
Tenofovir-containing (19/879)	2.2% (1.3 – 3.4%)
ddI-containing (17/380)	4.5% (2.6 – 7.1%)

Bezüglich der Sicherheit von Efavirenz wurden Daten einer Literaturreview und von Kohortendaten vorgestellt. Dabei konnte bei Efavirenz – exponierten Kindern keine vermehrte Missbildungsrate festgestellt werden. Allerdings handelt es sich bei der MMC um eine seltene Missbildung, sodass möglicherweise die Zahl der Kinder nicht ausreicht, um sicher zu sein, dass wirklich kein Risiko besteht. Die oberen Grenzen des Konfidenzintervals lagen über dem Durchschnitt für entsprechende Missbildungen (MMC) in der Normalbevölkerung. Allerdings liegt das Risiko in der Grössenordnung von 2% wenn überhaupt.

Ford N et al WEAX0102: **Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts**

Im Rahmen der **SMARTT – Studie** ist untersucht worden, ob die Verwendung von Tenofovir einen Einfluss auf das Geburtsgewicht, resp. dann auch auf das Wachstum der Kinder hat. Bezüglich Geburtsgewicht ergaben sich keine Unterschiede, hingegen bestand nach einem Jahr ein signifikanter Unterschied bezüglich Gewicht der exponierten Kinder.

Siberry WEAX0103: **Safety of tenofovir use during pregnancy: associations with low birth weight and early growth in HIV-exposed uninfected infants**

Background: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is recommended as part of first-line combination antiretroviral (ARV) therapy for adults, and its use in pregnant women has been rapidly increasing. However, results of animal studies have raised concerns regarding potential adverse effects of maternal TDF on fetal growth.

Methods: The PHACS Surveillance Monitoring of Antiretroviral Toxicity (SMARTT) study enrolls HIV-exposed uninfected children in the US with annual follow-up to examine potential adverse effects of *in utero* ARV exposure. We evaluated the association of TDF exposure during pregnancy with low birth weight (LBW, < 2.5kg) and infant growth at 1 year of age based on z-scores< -1.5 for length, weight, and head circumference (HC). Logistic regression models for LBW and growth outcomes were fit, adjusting for demographic and socioeconomic characteristics, maternal health status (CD4< 250, viral load>1000 copies/mL) and substance use during pregnancy.

Results: 1855 children were enrolled in the SMARTT study as of February 2010 and had ARV information available. 380 (20%) were exposed *in utero* to TDF, increasing from 15% in 2003 to 38% in 2009. There was no increased risk of LBW for infants exposed vs unexposed to TDF (21.2% vs 19.5%, p=0.46), and there remained no TDF effect after adjustment for HAART and other factors (adjusted odds ratio (aOR)=1.03, 95% CI: 0.81, 1.48, p=0.56). However, among 470 1-year olds, those exposed *in utero* to TDF had marginally increased risk of low length and weight z-scores, while 1st trimester TDF exposure was associated with significantly increased risk of low HC z-score (aOR=2.48, 95% CI=1.17, 5.27, p=0.02).

Conclusions: TDF use during pregnancy is common and increasing but does not appear to increase the risk for low birth weight. However, TDF may slow infant growth; further infant follow-up studies are warranted for monitoring the safety of TDF exposure during pregnancy.

Antiretrovirale Therapie

Bezüglich der antiretroviralen Therapie gab es an dieser AIDS-Konferenz nicht sehr viel Neues. Die Pipelines der Firmen für neue antiretrovirale Substanzen scheint momentan ziemlich ausgetrocknet zu sein. Es wurde insbesondere über zwei neue Substanzgruppen gesprochen.

Bei den LEDGINs handelt es sich um eine zweite Generation von Integrase-Inhibitoren, die keine Kreuzresistenz mit Raltegravir and Elvitegravir aufweisen.

MOAA0105 – Christ F et al: The LEDGINs: rational design of first in class LEDGF/p75-integrase inhibitors with potent
Background: In 2007 the Food and Drug Administration granted accelerated approval for raltegravir (MK-518), the first in class integrase (strand transfer) inhibitor. Soon after its introduction into the clinic, resistance development in patients demonstrated the necessity to develop novel second generation integrase inhibitors. In 2003 we identified LEDGF/p75 as a cellular co-factor of integration. Later studies demonstrated its function of tethering the viral genome to the cellular DNA and therefore validated this virus-host interaction as a drug target for antiviral therapy.
Methods: We have applied rational design and medicinal chemistry to identify and develop the 2-(quinolin-3-yl)acetic acids as potent inhibitors of the LEDGF/p75-IN interaction (LEDGINs). Thorough biological evaluation of this novel class of integrase inhibitors has been used to demonstrate their mode of action in vitro and in cell culture. Compounds with highest antiviral activity have been analyzed for their ADMETox and preliminary pharmacokinetic profile.
Results: 2-(quinolin-3-yl)acetic acids inhibit the LEDGF/p75-IN interaction in vitro and in cell culture. The lack of cross-resistance with raltegravir and elvitegravir as well as it binding mode on integrase, as demonstrated by cocrystallization, defines the LEDGINs as genuine allosteric second generation integration inhibitors. By medicinal chemistry we have established a solid structure activity relationship (SAR) with lead compounds demonstrating antiviral activity in the low nanomolar range (EC50=114+/-64 nM) and with high selectivity (SI=1152). ADMETox and pharmacokinetic properties demonstrate the potential of the 2-(quinolin-3-yl)acetic acids for further pre-clinical development.
Conclusions: We describe the discovery of the first selective small molecules inhibiting the LEDGF/p75-IN interaction and HIV replication in the nanomolar range. Biological evaluation of LEDGINs not only gives proof-of-concept that virus host interactions are genuine drug targets for antiviral therapy but also demonstrates their potential for further preclinical development.

Ausserdem gibt es einen neuen Doppel-Chemokin (CCR5/CCR2) Antagonisten mit potenter Anti-HIV-Wirkung - TBR-652.

MOAB0104 MartinTE et al - TBR-652, a potent dual chemokine receptor 5/chemokine receptor 2 (CCR5/CCR2) antagonist in phase 2 development for treatment of HIV infection
Background: TBR-652, a potent, dual CCR5/CCR2 antagonist, was well tolerated by healthy volunteers in Phase 1 studies that showed the feasibility of once-daily dosing. The first study of once-daily TBR-652 in 54 HIV-1-infected patients is reported here.
Methods: This was a randomized (4:1 to TBR-652), double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study to assess the antiviral activity, safety, and tolerability of TBR-652 monotherapy given orally once daily (QD) for 10 days in HIV-1-infected, antiretroviral treatment-experienced, CCR5 antagonist-naïve, CCR5-positive patients. Patients received 25, 50, 75, 100, or 150 mg TBR-652 or placebo. Antiviral activity was monitored by changes in HIV-1 RNA, and CCR2 activity was measured by changes in MCP-1 levels from Baseline.
Results: TBR-652 monotherapy was generally well tolerated for 10 days at all dose levels, with predominantly grade 1 AEs, no serious AEs, no deaths, and only 1 discontinuation during dosing (not related to study drug).
Conclusions: TBR-652 was generally safe and well-tolerated. There was potent antiviral activity and a significant effect on HIV-1 RNA and MCP-1 levels. This confirms that TBR-652 is a potent CCR5/CCR2 antagonist. To determine the clinical relevance of this finding, further investigation of TBR-652 is warranted in longer duration studies.

Daneben befinden sich zwei weitere Substanzen in klinischer Prüfung (Phase II und III):

GSK1349572 ist ein neuer Integrase-Hemmer, der einmal täglich verabreicht werden kann. Es wurden drei verschiedene Dosierungen – 10mg, 25 mg und 50 mg – untersucht – daneben wurden 2 NRTI's als backbone verabreicht. Nach 16 Wochen war die Viruslast bei 90-96% in allen Dosierungsgruppen unmessbar < 50 RNA-Kopien/ml. Es wird nun eine Phase II Studie mit einer Dosierung von 50 mg tgl. erfolgen.

THLBB205 G. Nichols: **Once-daily S/GSK1349572 as part of combination therapy in antiretroviral naïve adults: rapid and potent antiviral responses in the interim 16-week analysis from SPRING-1 (ING112276)**

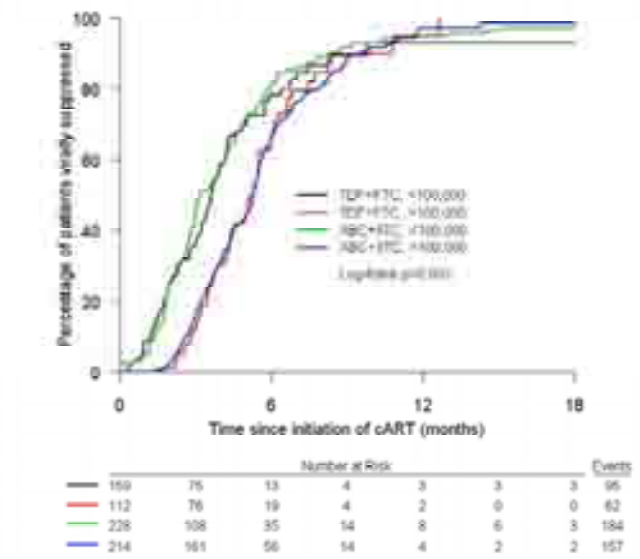
GSK1349572 (ING572) is an integrase inhibitor in preclinical development which is administered once daily and without boosting. At this conference Arribas et al (THLBB205) communicated the results of a phase IIb dose-ranging, partially-blinded trial which included 205 antiretroviral naïve HIV-infected patients. All patients received a 2 drug NRTI backbone given once daily and were randomized to receive ING572 10 mg QD, ING572 25 mg QD, ING572 50 mg QD or EFV 600 mg QD. Mean baseline viral load was 4.46 $\log_{10}$ copies/mL and mean baseline CD4 cell count was 324 cells/µL. After 16 weeks, proportions of patients with less than 50 copies/mL (TLOVR) were 90-96% in the three ING572 groups and 60% in the EFV group. At week 16 only two confirmed virologic failures were identified (one in each arm). There were not severe adverse events related to ING572. Treatment-emergent laboratory abnormalities of grade 3 or higher were rare. Changes from baseline in lipids were more favorable in the ING572 groups than in the EFV group. Based upon this data, 50mg has been selected for Phase 3 studies of integrase inhibitor naïve subjects

Rilpivirine (TMC278) ist ein neuer NRTI. Es wurden zwei Phase III Studien mit dieser Substanz vorgestellt. Die Resultate waren mit denjenigen der Efavirenz-Kontrollgruppe vergleichbar. Allerdings betrug die Failure rate 9% und die Hälfte der Patienten mit einem Therapieversagen hatten Resistenzen gegen Rilpivirine und Kreuzresistenzen gegenüber Etravirine.

THLBB206 C. Cohen: **Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients**
Rilpivirine (TMC278) is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor which had shown promising results in dose-finding studies. In this conference Cohen and colleagues have reported (THLBB206) two important phase III trials of rilpivirne (ECHO and THRIVE) in antiretroviral naïve patients
These two trials include patients receiving (1:1) rilpivirne 25mg qd or efavirenz 600mg qd, plus either tenofovir (TDF)/emtricitabine (ECHO) or TDF/emtricitabine, lamivudine/zidovudine or abacavir/lamivudine (THRIVE). The primary objective was to demonstrate non-inferiority of TMC278 to efavirenz in confirmed virologic response (viral load < 50 copies/mL ITT-TLOVR algorithm) at Week 48. A total of 1368 patients were randomised to the study arms. Median baseline viral load was 5.00 log10 copies/mL and median CD4 256 cells/mm3. Rilpivirine showed non-inferior efficacy versus efavirenz. At week 48 proportion of patients with less than 50 copies/mL were 84.3% in the Rilpivirine groups and 82.3 % in the Efavirenz groups. The virologic failure rate was 9.0% in the TMC278 group and 4.8% in the efavirenz group. This difference was compensated by a lower rate of discontinuations due to side effects in the Rilpivirine groups. Lipid changes were more favorable with Rilpivirine than with Efavirenz. Half of the patients who failed rilpivirine with resistance were also cross-resistant to etravirine. This results support the use of Rilpivirine in antiretroviral naïve patients but also support the high efficacy of efavirenz based combinations.

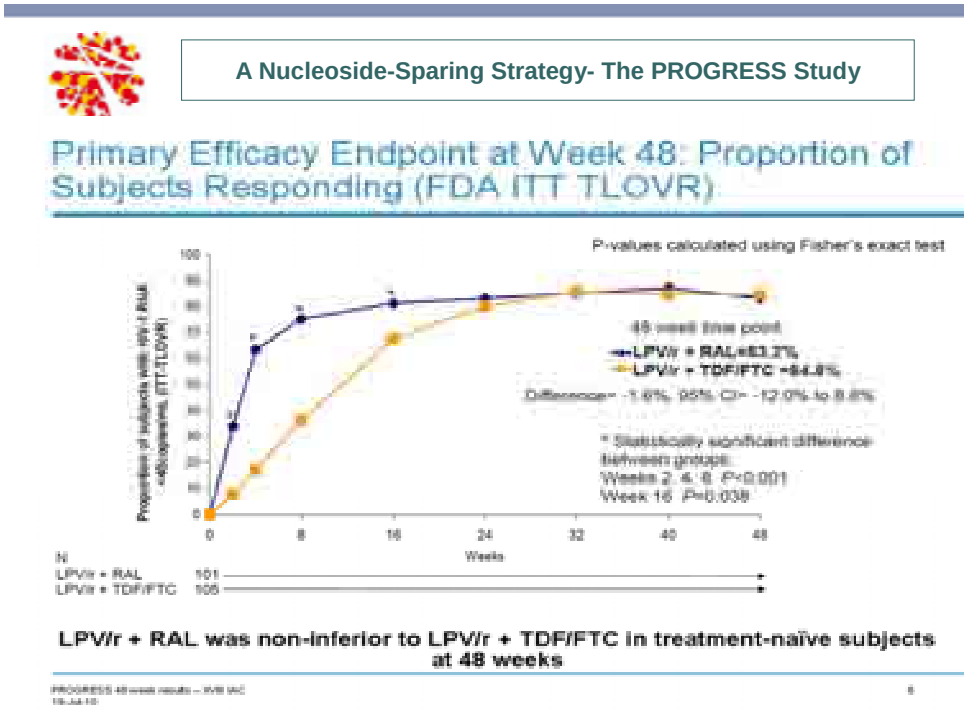
Abacavir ist heute gemäss DHHS-Richtlinie zweite Wahl hinter Tenofovir bei der Wahl der NRTI's für den Beginn einer ART, weil bei Abacavir der Verdacht besteht, dass bei hoher Viruslast > 100'000 RNA-Kopien/ml die Wirksamkeit evtl. nicht so gut sein könnte, wie mit Tenofovir, und weil die Frage eines erhöhten cardiovaskulären Risikos durch Abacavir nach wie vor ungeklärt ist. In der **CANOC** (Canadian Observational Cohort Collaboration) haben beide Kombinationen von NRTI's, ABC/3TC und TDF/FTC bezüglich Zeitraum bis zur Virussuppression und Zeit bis zum ersten Therapiewechsel gleich gut abgeschnitten.

Results: Time to virologic suppression



THLBB208 C. Cooper: **Similar times to virologic suppression and switching or stopping for abacavir(ABC)/3TC and tenofovir(TDF)/FTC in antiretroviral-naïve HIV-positive patients starting therapy**
Clinical trials have suggested that abacavir might be less efficacious than tenofovir in patients with baseline viral load above 100.000 copies/mL. Partially for this reason ABC/3TC is now an "alternative" NRTI option for treating ART-naïve patients in the DHHS guidelines. In this conference Loufty and colleagues (THLBB208) present a cohort study looking at time to virologic suppression (two consecutive VL< 50 copies/mL>1 month apart) and time to switch or stop of ABC/3TC or TDF/FTC (not due to virologic failure) in ART-naïve patients who started HAART. 783 patients were included in the analysis. Investigators did not find a difference between the time to virologic suppression and stopping or switching first time use of ABC/3TC and TDF/FTC. Main limitation of the study is that is not randomized

Ebenfalls sind die Resultate der **PROGRESS – Studie** vorgestellt worden. Dabei handelt es sich um eine Kombination des geboosteten PI's Lopinavir mit Raltegravir. Damit kann die NRTI-Toxizität vermieden werden. Die Resultate sind sehr erfreulich.



Aufgrund einiger unkontrollierter Studien ist man im Vorfeld der AIDS-Konferenz davon augegangen, dass sich mit einer Kombination eines ungeboosteten PI's mit dem Integrasehemmer Raltegravir nicht nur die NRTI-, sondern gleichzeitig auch die Ritonavir-Toxizität umgehen liesse. Nun wurden etwas ernüchternde Daten der **SPARTAN-Studie** vorgestellt. Zwar erreichten die Patienten vorerst das Therapieziel nach 24 Wochen, aber 7/63 Patienten erfüllten die Kriterien für eine Resistenzprüfung und 57.1% der getesteten Probanden wiesen eine Raltegravir-Resistenz auf. Das Projekt ist daraufhin gestoppt worden.

THLBB204 MJ Kozal: **The SPARTAN study: a pilot study to assess the safety and efficacy of an investigational NRTI- and RTV-sparing regimen of atazanavir (ATV) experimental dose of 300mg BID plus raltegravir (RAL) 400mg BID (ATV+RAL) in treatment-naïve HIV-infected subjects**
There is interest among clinicians to have available an antiretroviral regimen which is both ritonavir and nucleoside sparing. Before this conference several uncontrolled studies had suggested that unboosted Atazanavir 300 mg BID plus Raltegravir 400 mg BID could be a useful regimen in antiretroviral naive patients to avoid at the same time nucleosides and ritonavir associated toxicities. Kozal and colleagues (THLBB204) have reported the results of SPARTAN which is a multicenter, randomized, open-label, non-comparative pilot study to evaluate the efficacy and safety of atazanavir 300mg BID plus RAL 400mg BID in treatment-naïve HIV-infected patients. Subjects were randomized 2:1 to ATV+RAL (n=63) or a reference regimen of ATV/RTV 300/100mg QD + tenofovir/emtricitabine (TVD) 300/200mg QD (n=31). By the primary analysis at week 24 (HIV-RNA < 50c/ mL) that used confirmed virologic response (CVR NC=F) 74.6% of the patients randomized to ATV+RAL had undetectable viral load compared to 63.3% of patients receiving the control regimen.

Through week 24, 7 patients on ATV+RAL and one on ATV/RTV +TVD met criteria for resistance testing. 57.1% of the virologic failures on ATV +RAL developed RAL resistance. No ATV resistance was observed in either arm. Grade 4 hyperbilirubinemia were 20.6% and 0%, respectively. The study supports the antiviral efficacy of the combination but poses the question if the risk of resistance to RAL is increased with this nucleoside and ritonavir sparing combination. Based on these data Dr. Kozal informed the audience that the study has been stopped.

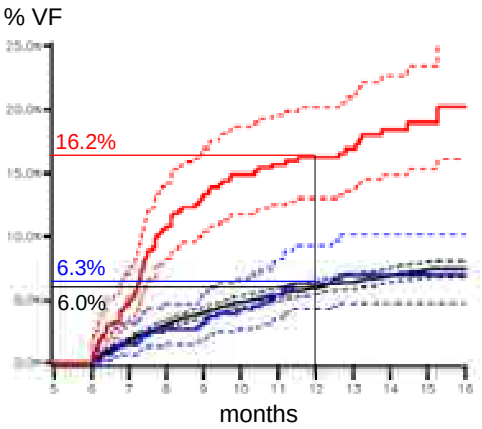
Ausserdem wurden die Daten des **Eurocoord-Chain joint Projektes** präsentiert. In diesem Projekt ging es um die Frage, welche Rolle die übertragenen HIV-Resistenzen für die nachfolgende antiretrovirale Therapie spielen. In Europa finden sich solche in rund 10-15% der Fälle, in Nordamerika sogar in 25% der Fälle. Insgesamt wurde bei 10'458 Patienten, die ihre ART nach dem 1.1.1998 begonnen haben, Blutproben vor Beginn der ART untersucht. Es fanden sich Resistenzen, die ohne Einfluss auf die verschriebene Therapie waren (blau), und solche, die eine Substanz des gewählten Regimes betrafen (rot). In schwarz dargestellt sind nachgewiesene Viren ohne übertragene Resistenzen. Es zeigte sich, dass die

Resistenzen eine wesentliche Rolle für den Outcome spielen – eine Resistenzprüfung vor Therapiebeginn ist also unverzichtbar in Regionen, in denen es viele übertragene HIV-Resistenzen gibt.

Virological failure according to TDR

In adjusted analysis*:

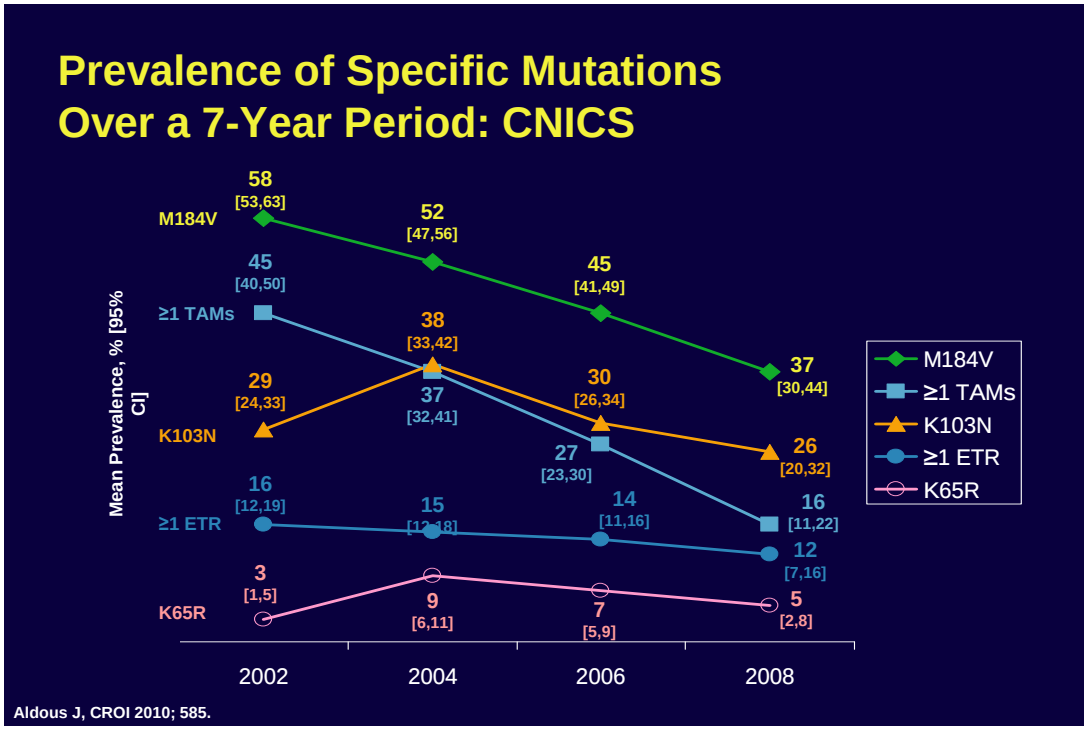
- Patients with resistance to ≥1 drug:
  - significant higher risk of VF compared to patients without mutations
  - HR: 2.6 [2.0; 3.4], $P<10^{-4}$
- patients receiving a fully active cART and patients with no mutation:
  - risk of VF was not significantly different
  - HR: 1.2 [0.8; 1.8], $P=0.34$



*All models stratified by cohort ; multivariable models ajusted for: Gender, age, pre-treatment viral load and CD4 count, year of treatment start, previous AIDS diagnosis, subtype, HIV transmission risk group, origin

THLBB108 Impact of transmitted drug resistance (TDR) on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy (cART) – EuroCoord-CHAIN joint project
Wittkop, et al. analyzed virologic failure by three strata of transmitted drug resistance (based on a pre-treatment genotype) using pooled data from 25 cohorts. 953 (9%) of the subjects had TDR. Patients with resistance to at least one drug in their ART regimen were significantly more likely to experience virologic failure compared to those with no drug resistance mutations. In the presence of TDR and when a fully active ART regimen was used, there was a higher risk of virologic failure in patients on NNRTIs compared to boosted PIs. Investigators speculated that this was due to undetected minority drug resistant mutations that affect NNRTI efficacy when TDR is present.

Interessant und erfreulich ist die Tatsache, dass mit den besseren HIV-Therapien in den vergangenen Jahren die nachgewiesenen Resistenzen bei den behandelten HIV-PatientInnen sukzessive abgenommen haben.

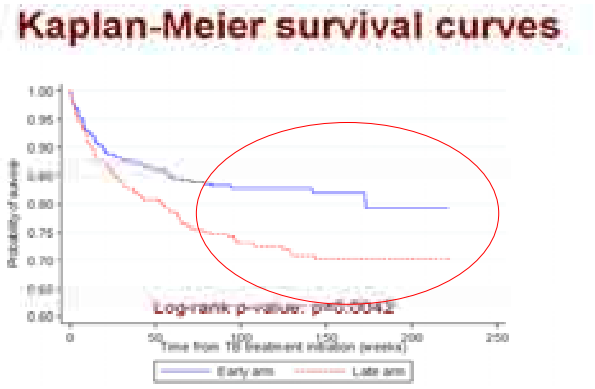


WESY0502: ***Current treatment practice and future treatment options, R. Murphy, USA.***
This talk reviewed current issues in how HIV should be treated. The "when to start" ART question was central throughout. Treatment guidelines were reviewed, including the new IAS-USA guidelines (released today). The speaker said fewer people are "left out" now from ART recommendations, and agreed in general that everyone should be treated. He laid out all of the classical arguments for and against early therapy at high CD4 counts, reviewed improvements that have happened in ART efficacy and declines in resistance, and illustrated how ART prevents HIV spread. He linked early ART to better immune responses, lower immune activation, and lower risk of non-AIDS events. He mentioned the recently published Haiti trial on early therapy, and reviewed cohort studies showing similar results. Lastly, he reviewed future treatment options including PI monotherapy and PI/raltegravir studies. He concluded by reinforcing the message that essentially all patients should be started on ART.

Tuberkulose und HIV – Therapie

Bisher war es unklar, wie rasch bei Ko-Infektion mit Tuberkulose und HIV nach Beginn der Tuberkulose – Therapie mit der antiretroviralen Therapie begonnen werden sollte. Diese Frage ist in einer randomisierten Studie **CAMELIA** geklärt worden. 661 Patienten mit Ko-Infektion wurden randomisiert – und zwar auf einen Beginn der ART zwei resp. acht Wochen nach Beginn der antituberkulösen Therapie. Der rasche Beginn der ART zeigte einen deutlich besseren Outcome bezüglich Ueberleben. Allerdings war ein IRIS bei frühem Beginn etwa dreimal häufiger, als bei späterem Therapiebeginn – jedoch ohne Zunahme der damit assoziierten Mortalität.

When to Start ART- The CAMELIA Trial (TB)



Survival probability (95% CI)	Early arm	Late arm	Log-rank *p*-value
Week 50	86.1 (81.8 – 89.4)	80.7 (76.0 – 84.6)	0.07
Week 100	82.6 (78.0 – 86.4)	73.0 (67.7 – 77.6)	0.006
Week150	82.0 (77.2 – 85.9)	70.2 (64.5 – 75.2)	0.002

ANRS 1295/12160 - CIPRA KH001/10425 study

THLBB0106: ***Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of HAART in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis, F. Blanc, France.***
Blanc et al. presented the highly significant results of the landmark CAMELIA trial that examined a very sick group of patients diagnosed with HIV/TB (median CD4 25, all pts had CD4<200, most with pulmonary or pulmonary+extrapulmonary TB). Patients (n=661) were started on standard TB therapy, randomized to also begin ART at either 2 weeks or 8 weeks of TB therapy. Patients starting early (2 weeks) ART had much higher probabilities of surviving to 50, 100 and 150 weeks than patients who started ART at 8 weeks. The hazard ratio for death with late treatment, even after controlling for various other factors like drug resistant TB, low BMI and low Karnofsky score, remained 1.52, highly significant. While IRIS to TB was almost three-fold higher incidence in the early treatment group, it was always easily treated. Authors and audience agreed that this and prior studies strongly advocate for early ART in patients receiving TB therapy, and should help eliminate TB IRIS as a potential barrier to initiating ART, as it appears to be clinically manageable, and the mortality benefit appears to be dramatic.

Interessant ist auch die Beobachtung, dass eine Tuberkulose oft bei höheren CD4-Zellzahlen auftritt, als z.B. eine CMV-Reaktivierung. Das hat wahrscheinlich damit zu tun, dass spezifische Eigenschaften der CD4-Zellen, die für die Kontrolle der TB benötigt werden, diese viel anfälliger für HIV machen, sodass diese dann auch schneller zerstört werden, als CD4-Zellen mit entsprechenden Eigenschaften für die Kontrolle anderer Erreger.

TUSY0205 R Koup: Consequence of coinfection
Koup presented a comparison of TB and CMV antigen-specific CD4 T cell responses, and concluded that the specific functions antigen-specific CD4 cells express can influence their susceptibility to HIV infection and CD4 depletion thereby explaining some of the differences in the timing of OI onset. These differences in antigen-specific CD4 cell responses can help inform HIV vaccine development.

Therapiemonitoring unter ART

Die Ziele der ART sind in Ressourcen-reichen und –armen Ländern natürlich grundsätzlich sehr unterschiedlich. In den Industrieländern ist das Ziel ganz klar eine unmessbare Viruslast – ein Follow-up mittels CD4-Monitoring und Viruslastbestimmungen dementsprechend also unverzichtbar. In den Ressourcen-armen Ländern geht es im Gegensatz dazu, möglichst viele Leben zu retten.

Monitoring ART:
different guidelines and approaches

<u>WHO guidelines for Public Sector ART</u>

- Public Health Approach to treatment
- First then second line regimens
- Maximise Survival and clinical benefit

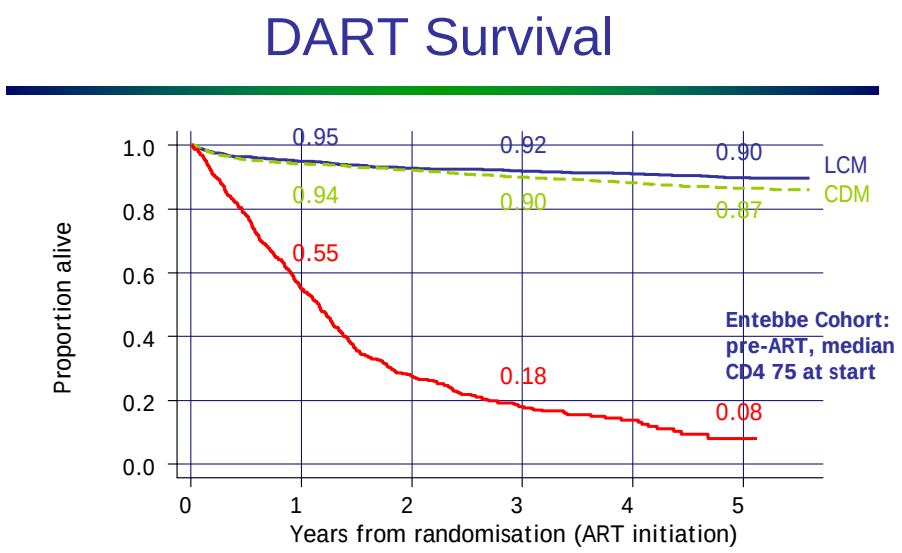
<u>US DHHS; IAS USA; BHIVA; etc</u>

- Physician/specialist-led ART
- Initial regimen then multiple options
- Maximal viral suppression

THAB0101 C. Gilks: **CD4 and VL monitoring: research and development needs and policy implications**

Für Drittweltländer stellt sich die Frage, ob sich ein Monitoring rechnet. Unter Umständen ist es besser, Geld in die Therapie zu stecken, als es für ein Monitoring aufzuwenden, welches ebenfalls viel Geld kostet. Inzwischen gibt es Geräte, sogenannte Point-of-Care Analyzer (POC), mit denen sich die CD4-Zellzahl in Kürze vor Ort zu einem relativ günstigen Preis bestimmen lassen. Solche Geräte sind z.B. der PIMA Analyzer (TUPE0111: DK Glencross et al) oder der Nihon Koden Analyzer (TUPE0107: T. Suzuki et al).

Aufgrund klinischer Beurteilungskriterien erfolgt der Wechsel von der initialen zur Second Line Therapie ohne CD4 – Bestimmung etwas früher und das Ueberleben ist auch etwa 3% schlechter als mit CD4-Monitoring. Allerdings müsste der Preis unter 4 US$ pro Bestimmung liegen, damit sich der Einsatz eines solchen Monitorings rechnet.



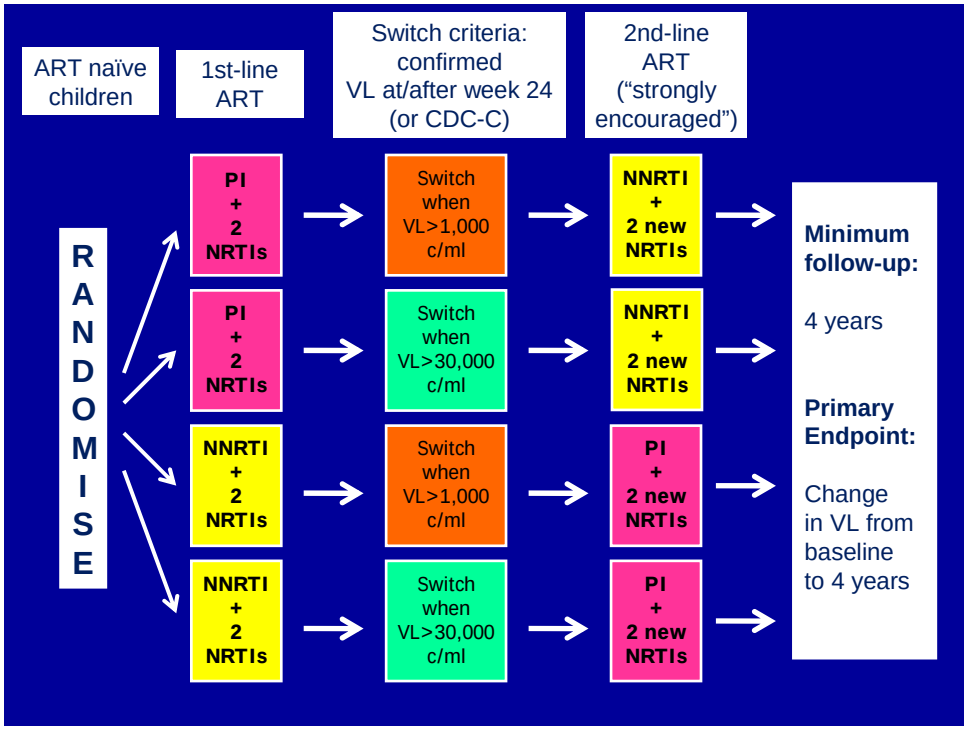
CEA: CD4 costs below about $3.80 to be cost-effective

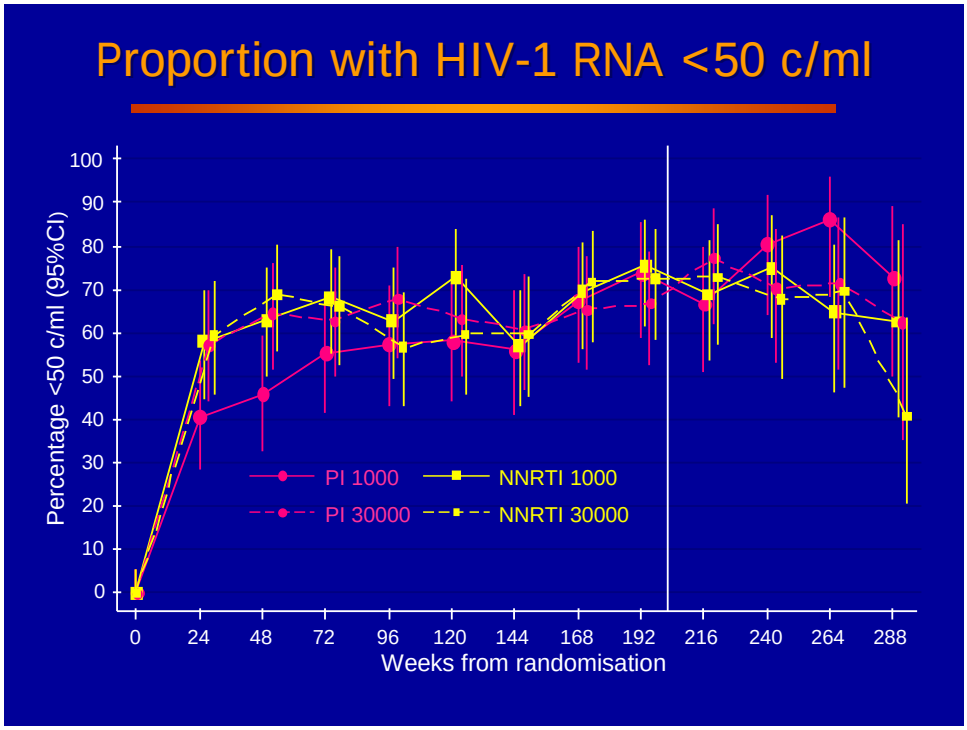
Die Bestimmung der Viruslast ist vergleichsweise viel teurer und ihr Nutzen wird für die Drittweltländer derzeit als wohl sehr gering betrachtet. Allerdings sind hier Studien nötig bezüglich Vergleich zum CD4-Monitoring und auch bezüglich der Resistenzentwicklung, wenn die ART ausschliesslich aufgrund klinischer Kriterien umgestellt wird.

Kinder

Bezüglich der Kinder wurden in Wien die Resultate von **PENPACT** vorgestellt. Hier wurden ART-naïve Kinder in zwei Gruppen randomisiert – mit NNRTI- und PI-basierter cART. Beide Regimes scheinen gleich gut zu funktionieren. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Wirksamkeit. Auch bezüglich dem Switch auf Second Line Therapie ergaben sich keine Unterschiede, unabhängig, ob der Switch bei >1'000 RNA-Kopien/ml oder bei > 30'000 RNA-Kopien/ml erfolgte. Keine Unterschiede ergaben sich bei den unterschiedlichen RNA-Cut-offs auch für das Vorhandensein von PI- oder NNRTI-Resistenzen. Hingegen waren bei > 30'000 RNA-Kopien häufiger NRTI-Mutationen nachzuweisen. Nach 4 Jahren Follow-up hatten > 80% der Kinder eine Viruslast unter 500 RNA-Kopien/ml.

THLBB104 - PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390): a randomised trial of protease inhibitor (PI) vs nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) combination antiretroviral (ART) regimens and viral load (VL) treatment switching strategies in HIV-1-infected ART-naive children age >30 days and < 18 years
A. Melvin, PENPACT 1 Study Team





THLBB0104: ***PENPACT-1 (PENTA9/PACTG390): a randomized trial of PI vs. NNTRI combination ART regimens and viral load treatment switching strategies in HIV-1 infected ART-naïve children age>30 days and <18 years, A. Melvin, USA.***
Melvin et al. presented this 2x2 factorial design clinical trial testing 1) whether a PI vs. NNRTI regimen was better for treating ART-naïve children, and 2) whether declaring virologic failure and switching to second line ART should be done at a VL of 1,000 vs. 30,000. Follow-up time was 4 years, and n=roughly 250. Primary outcome was the level of VL decrease from baseline to 4-year follow-up. There was no difference in this outcome between NNRTI and PI regimens, but the VL 1,000 cutoff group switched approximately one year earlier than the VL 30,000 cutoff group. The children did well, with >80% having VL<500 at 4y follow-up, and achiving good CD4 rises. This study strongly supports pediatric ART, and states that PI and NNRTI therapies had equal efficacy in this trial.

Allgemeines/Besonderes

In der Jonathan Mann Memorial Lecture hat dieses Jahr Meena Saraswathi Seshu die Arbeit im **SANGRAM-Projekt** in Indien beschrieben. Dabei geht es um ein Projekt, das mit den Strassenarbeiterinnen (Prostituierten) in Indien seinen Anfang genommen hat. Sie hat wunderbar aufgezeigt, wie sich das Projekt entwickelt hat, und dass es jeweils die Betroffenen selber waren, die die wesentlichen KatalysatorInnen für ein wirksames und nachhaltiges Handeln darstellten. Im Rahmen dieses Projektes sind einige ‚Menschenrechts-Formulierungen' entstanden, die alle einzeln für sich Bände sprechen:

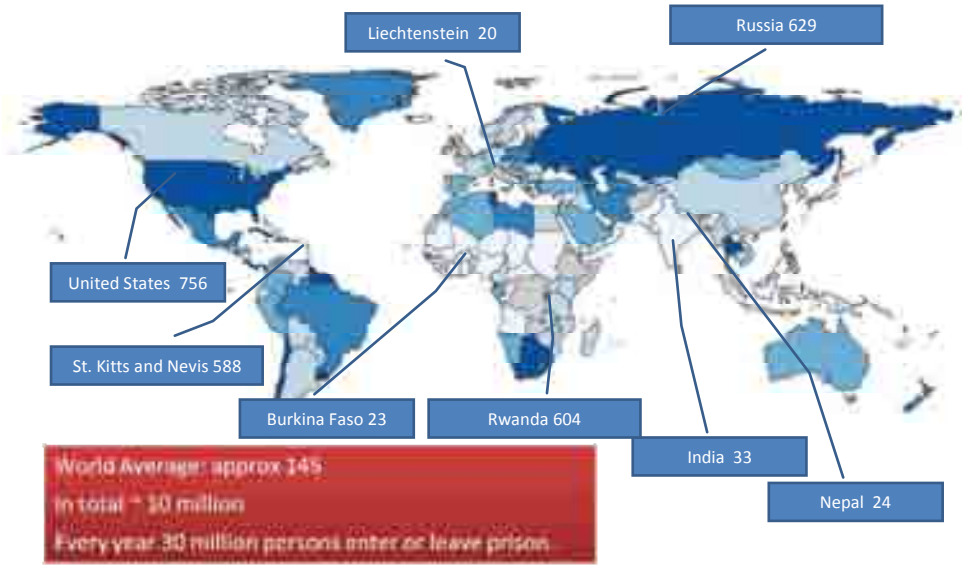
1. People have the right to be approached with humility and respect.
2. People have the right to say yes or no to things that concern them.
3. People have the right to reject harmful social norms.
4. People have the right to stand up to and change the balance of power.
5. People have the right not to be "rescued" by outsiders who neither understand nor respect them.
6. People have the right to exist how they want to exist.

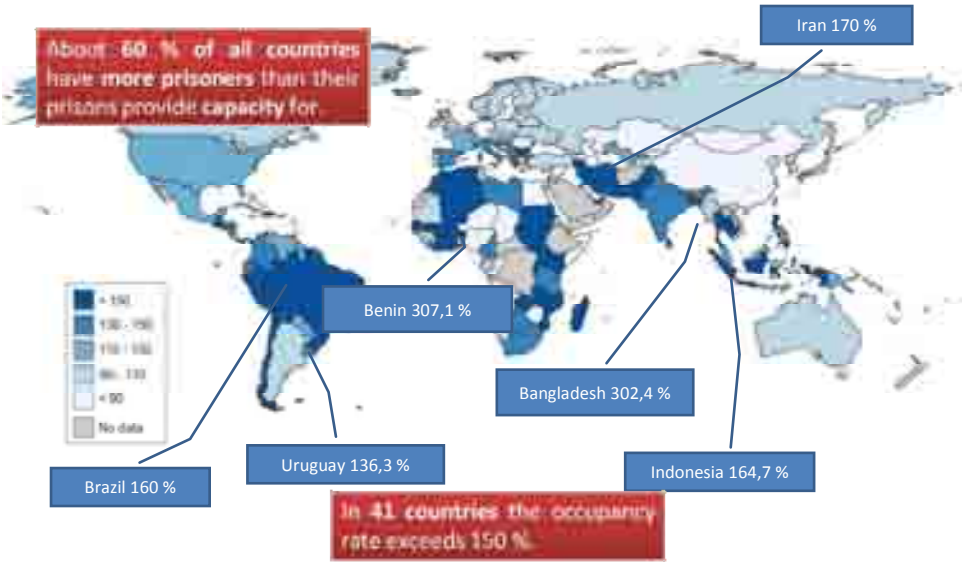
THPL0104 M. Seshu: **No Excuses: A Living Experience of the Struggle for Rights Jonathan Mann Memorial Lecture**

In einem packenden Vortrag am letzten Tag der Konferenz hat M. Novak ausserdem über die Situation der Gefängnisse weltweit berichtet. Tatsache ist, dass vielen Gefängnis-Insassen nicht nur die Freiheit, sodern im gleichen Zug auch gleich alle Menschenrechte genommen werden. Viele Insassen sitzen länger ein, als sie im schlimmsten Fall bei einer Verurteilung hätten inhaftiert sein müssen, und haben noch immer kein Verfahren bekommen. Viele Gefängnisinsassen gehören auch nicht ins Gefängnis, sondern sind kriminalisierte Menschen, u.a. Drogenabhängige. Die Situation in den Gefängnissen ist in den meisten Ländern katastrophal. Viele Gefängnisse sind unglaublich überfüllt – z.T. mit dem dreifachen der Insassen, für die sie vorgesehen wären. Die banalsten Dinge werden den Insassen häufig nicht gewährt – kein Essen, keine medizinische und soziale Betreuung, keine Beschäftigung. Der Bericht war entsetzlich und unglaublich eindrücklich.

UN Special Rapporteur on Torture

2. WORLD PRISON POPULATION - RELATIVE PER 100,000



UN Special Rapporteur on Torture

3. WORLD PRISON POPULATION - OVERCROWDING